



Opinia Rady Przejrzystości

nr 367/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną allopurinolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną - allopurinol we wskazaniach: hiperurykemia wtórna i objawowa oraz zespół zaburzeń biochemicznych w przebiegu ostrego rozpadu nowotworu.

Uzasadnienie

Pomimo, że brak jest w najnowszym piśmiennictwie ocen wartości stosowania leku, to ma on ugruntowane miejsce w praktyce klinicznej. Allopurinol jest podstawowym lekiem stosowanym w hiperurykemii wtórnej i objawowej, niezależnie od zasadniczej choroby. Dotychczasowe doświadczenia dowiodły bezpieczeństwo długotrwałej terapii. Rekomendowany jest przez towarzystwa naukowe w profilaktyce wystąpienia hiperurykemii u chorych z ryzykiem ostrego rozpadu nowotworu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **allopurinolum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną **allopurinolum**, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
15	allopurinolum	Allopurinolum, Allupol, tabl. , 100 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990109418	145.0, Leki stosowane w leczeniu dny - allopurinol	Hiperurykemia
16		Allopurinolum, Milurit, tabl. , 100 mg, 50 tabl., 5909990163212		
17		Allopurinolum, Milurit, tabl. , 300 mg, 30 tabl., 5909990414819		



Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Allopurynol hamuje przemianę kwasu moczowego poprzez blokowanie aktywności oksydazy ksantynowej, utleniającej hipoksantynę do ksantyny i następnie ksantynę do kwasu moczowego, co w efekcie zmniejsza stężenie kwasu moczowego we krwi i w moczu. Problem zdrowotny dotyczy hiperurykემii bez względu na główną jednostkę chorobową (np. dna moczanowa, TLS). Hiperurykemia jest to stan, w którym stężenie kwasu moczowego we krwi przekracza 7 mg/dl (420 $\mu\text{mol/l}$). Wartości prawidłowe wahają się między 3-7 mg/dl (180 – 420 $\mu\text{mol/l}$). Kwas moczowy stanowi końcowy produkt przemiany puryn. Pula kwasu moczowego w ustroju ludzkim wynosi średnio 1200 mg. Górna granica prawidłowego stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosi:

- u mężczyzn 5,2 mg/dl (310 $\mu\text{mol/l}$)
- u kobiet przed menopauzą 4,0 mg/dl (240 $\mu\text{mol/l}$)
- u kobiet po menopauzie 4,7 mg/dl (280 $\mu\text{mol/l}$)

Z hiperurykemią bardzo ściśle związana jest dna moczanowa (DM). DM jest zespołem objawów spowodowanych reakcją zapalną na obecność kryształów moczanu sodu w płynie stawowym i w tkankach. Najczęstszym umiejscowieniem zmian są stawy. Choroba początkowo ma charakter napadowy, w okresie późniejszym dochodzi do przewlekłych zmian zapalnych w stawach i objawów narządowych. Wyróżnia się dwa rodzaje hiperurykემii: pierwotną i wtórną (nabytą). Hiperurykemia pierwotna spowodowana jest genetycznie uwarunkowanymi nieprawidłowościami enzymów uczestniczących w przemianie puryn. Z kolei hiperurykemia nabyta może być wynikiem:

- zwiększonej podaży puryn w diecie – pokarmy o dużej zawartości białka, w szczególności podroby, buliony, ale także niektóre owoce morza, fruktoza;
- przyspieszonego rozkładu adenozyntrifosforanu (ATP) – w wyniku m. in. nadużywania alkoholu;
- zwiększonej podaży fruktozy – niektóre owoce i napoje owocowe;
- zwiększonego rozpadu nukleotydów w ustroju – m. in. w przebiegu chorób mielo- i limfoproliferacyjnych, niedokrwistości hemolitycznej, czerwienicy prawdziwej, mononukleozy, a także pod wpływem działania radioterapii lub leków stosowanych u chorych na nowotwory złośliwe oraz związków immunosupresyjnych u osób po przeszczepieniu narządu (cyklosporyna);
- zmniejszonego wydalania kwasu moczowego przez nerki – m. in. u chorych z torbielowatością nerek, nefropatią spowodowaną zatruciem ołowiu;
- innych stanów – nadmierny wysiłek fizyczny, zawał serca, niewydolność oddechowa, padaczka, nadczynność przytarczyc, niedoczynność tarczycy.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Allopurynol zawarty w produktach leczniczych Allupol oraz Millurit hamuje przemianę kwasu moczowego poprzez blokowanie aktywności oksydazy ksantynowej, utleniającej hipoksantynę do ksantyny i następnie ksantynę do kwasu moczowego, co w efekcie zmniejsza stężenie kwasu moczowego we krwi i w moczu i przeciwdziała hiperurykემii. Allopurynol zgodnie ze zleceniem oceniany miał być do stosowania we wskazaniach pozarejestacyjnych. Stwierdzić jednak należy, że hiperurykemia jest wskazaniem zarejestrowanym zarówno dla produktu leczniczego Allupol, jak i Millurit. Dotyczy to również zespołu zaburzeń biochemicznych w przebiegu ostrego rozpadu nowotworu. Jednym z tych zaburzeń jest nadmierne uwalnianie kwasu moczowego, czyli hiperurykemia. W Polsce dostępny jest w formie tabletek. Najmniejsza stosowana dawka terapeutyczna wynosi 100 mg na dobę.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród innych technologii medycznych w ocenianych wskazaniach – hiperurykemia lub zespół zaburzeń biochemicznych w przebiegu ostrego rozpadu nowotworu, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz informacjami z zaleceń i odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się:

- nawadnianie + alkalizacja
- rasburykaza
- febuxostat

Rasburykaza jest wskazana w postaci preparatu Fasturtec. Leczenie i zapobieganie ostrej hiperurykemii w celu zapobiegania ostrej niewydolności nerek, u pacjentów z nowotworem złośliwym układu krwiotwórczego z dużą całkowitą masą nowotworu i z ryzykiem szybkiego rozpadu lub zmniejszenia masy nowotworu po rozpoczęciu chemioterapii. Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 25 października 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. produkt leczniczy Fasturtec dostępny jest bezpłatnie dla pacjentów w ramach chemioterapii.

Febuxostat w postaci preparatu Adenuric jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe lub zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie). Produkt leczniczy Adenuric nie znajduje się w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku analizy pełnych tekstów ostatecznie w raporcie uwzględniono najważniejsze artykuły przeglądowe dotyczące oceny klinicznej wskazanych substancji czynnych. Wyniki badania są następujące: Allopurynol jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu hiperurykemii przy jednoczesnej kamicy dróg moczowych. Allopurynol jest właściwym lekiem stosowanym w długotrwałym leczeniu mającym na celu obniżenia stężenia kwasu moczowego. W zapobieganiu nawracającej dny moczanowej u pacjentów z hiperurykemią, umiarkowana dawka allopurynolu prowadzi do niższego ryzyka wystąpienia dny moczanowej. Allopurynol jest inhibitorem oksydazy ksantynowej, hamuje wytwarzanie kwasu moczowego, przez co zmniejsza jego stężenie we krwi i w moczu oraz ryzyko tworzenia złogów w nerkach. W związku z faktem, że allopurynol zapobiega jedynie tworzeniu nowych cząsteczek kwasu moczowego, a nie rozkłada już istniejących jego skuteczność w korekcy już istniejących zaburzeń metabolicznych jest ograniczona, a lek ma zastosowanie głównie w ramach działań profilaktycznych u chorych z grupy pośredniego ryzyka wystąpienia TLS. Podstawą zapobiegania i leczenia TLS jest intensywne nawadnianie (2–3 l/m²/d), umożliwiające wydalanie nadmiaru kwasu moczowego, fosforanów i potasu. Podawanie leków diuretycznych jest wskazane dla utrzymania odpowiedniej diurezy, nie należy podawać ich chorym odwodnionym i/lub w przypadku niedrożności dróg moczowych. Alkalizacja moczu nie jest wskazana, ponieważ grozi precypitacją metabolitów kwasu moczowego i fosforanów wapnia w kanalikach nerkowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzonego przeszukiwanie baz bibliograficznych, serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych. W polskojęzycznej literaturze medycznej odnaleziono rekomendacje dotyczące stosowanie allopurynolu w profilaktyce wystąpienia hiperurykemii u chorych z pośrednim ryzykiem wystąpienia TLS. Wszystkie odnalezione wytyczne są zgodne, że allopurynol jest podstawowym lekiem stosowanym w hiperurykemii bez względu na główną jednostkę chorobową (dna moczanowa, nowotwory). Najczęściej stosuje się go w profilaktyce wystąpienia hiperurykemii u chorych z pośrednim ryzykiem wystąpienia TLS.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-42/2013, Allopurinolum we wskazaniach: hiperurykemia lub zespół zaburzeń biochemicznych w przebiegu ostrego rozpadu nowotworu, 12 grudnia 2013r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.