



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 76/2013 z dnia 20 maja 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Thybon (liothyronine), tabletki á 0,02 mg, we wskazaniu: niedoczynność gruczołu tarczowego

Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu Thybon (liothyronine), tabletki á 0,02 mg, we wskazaniu: niedoczynność gruczołu tarczowego.

Uzasadnienie

Brak dowodów uzasadniających stosowanie liothyroniny (T3) w leczeniu niedoczynności gruczołu tarczowego. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi światowymi, lekiem z wyboru w terapii niedoczynności tarczycy jest lewoskrętna tyroksyna, której preparaty są w Polsce powszechnie dostępne i finansowane ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLD-460-18536-2/AL/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach Rekomendacji Prezesa dla świadczenia opieki zdrowotnej "Thybon (liothyronine) tabletki á 0,02 mg, we wskazaniu niedoczynność gruczołu tarczowego", w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanego z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14).

Problem zdrowotny

Niedoczynność tarczycy to zespół objawów klinicznych wywołanych niedoborem T4 (tyroksyna) i wynikającym z tego niedostatecznym działaniem T3 (trójjodotyronina) w komórkach ustroju, prowadzącym do uogólnionego spowolnienia procesów metabolicznych. Niedoczynność tarczycy występuje ok. 5 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, stwierdza się ją u 1-6% osób do 60 r. ż., a częstość występowania choroby zwiększa się z wiekiem.

Niezależnie od przyczyny choroby niedoczynność tarczycy jest bezwzględny wskazaniem do zastosowania leczenia substytucyjnego. Lekiem z wyboru jest sól sodowa lewoskrętnej tyroksyny (L-T4) w dawce dobowej ustalonej indywidualnie dla każdego chorego. Terapia niedoczynności tarczycy na ogół musi być prowadzona przez całe życie chorego.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Thybon (liothyronine), tabletki á 0,02 mg, Kod ATC: H03A A02: hormony tarczycy, liotyronina.

Liotyronina, wraz z lewotyroksyną, jest jednym z dwóch hormonów tarczycy wytwarzanych i wydzielanych fizjologicznie w tym organie. Jednak liotyronina powstaje głównie w narządach obwodowych (zwłaszcza w wątrobie i nerkach itp.) poprzez dejodynację lewotyroksyny. Liotyronina jest rzeczywistym czynnym hormonem tarczycy, podczas gdy lewotyroksynę należy traktować jako



„hormony wstępny.” Głównym miejscem działania hormonów tarczycy (tzw. hormonów wywołujących) jest indukcja transkrypcji genomu. Liotyronina wpływa na:

- metabolizm glukozy, tłuszczu, białka i składników mineralnych;
- zużycie tlenu;
- metabolizm kości, wzrost i dojrzewanie;
- procesy krążenia oraz funkcje mózgu, jak również na inne hormony (gospodarka hormonalna).

Produkt leczniczy Thybon (liothyronine) nie został dopuszczony do obrotu przez FDA. Nie został również we wnioskowanym wskazaniu zarejestrowany w procedurze centralnej przez EMA.

Produkt leczniczy Thybon (liothyronine) jest zarejestrowany tylko na terenie Niemiec.

Zarejestrowane wskazania do stosowania, na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Thybon 20 Henning 20 mcg tabletki oraz Thybon 100 Henning 100 mcg, tabletki:

- Okresowe leczenie niedoczynności tarczycy podczas diagnostyki lub okresowe leczenie niedoczynności tarczycy podczas przygotowania do terapeutycznego wykorzystania jodu promieniotwórczego w raku tarczycy;
- Terapia zastępcza w niedoczynności tarczycy ze współistniejącym potwierdzonym osłabieniem konwersji T4/T3 lub jego podejrzeniem (terapia zwykle w połączeniu z lewotyroksyną);
- Test supresyjny w diagnostyce nadczynności tarczycy.

Alternatywne technologie medyczne

Wg ekspertów medycznych, do których zwrócił się AOTM, w praktyce klinicznej leczenia niedoczynności tarczycy stosuje się preparaty zawierające lewoskrętną tyroksynę w dawkach dostosowanych indywidualnie do stopnia niedoczynności tarczycy. Zgodnie z Załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r., we wskazaniu niedoczynność tarczycy refundowane są obecnie produkty lecznicze zawierające w swoim składzie lewoskrętną tyroksynę z grupy limitowej nr 83.0; Hormony tarczycy - lewotyroksyna do stosowania doustnego; zakres wskazań objętych refundacją: niedoczynność tarczycy; poziom odpłatności ryczałt.

Ponadto eksperci wskazali, iż alternatywą w leczeniu niedoczynności tarczycy jest produkt złożony będący połączeniem tyroksyny z trijodotyroniną - Novothyral. Produkt leczniczy Novothyral nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Badania pierwotne

W analizie uwzględniono 6 publikacji (Celi 2010, Celi 2011, Grozinsky-Glasberg 2006, Biondi 2012, Escobar-Morreale 2005, Joeffe 2007), z czego 2 publikacje (Celi 2010 i 2011) dotyczyły jednego badania porównującego terapię z zastosowaniem liotyroniny (L-T3) versus lewotyroksyna (L-T4) w monoterapii niedoczynności tarczycy.

W badaniu opisanym w publikacjach Celi 2010 i Celi 2011 nie zaobserwowano różnic w stężeniu TSH (tyreotropina, hormon tyreotropowy) między grupami leczonymi L-T3 i L-T4. Terapia z zastosowaniem L-T3 spowodowała znaczną utratę wagi [L-T4, 70,6±12,5 kg vs L-T3, 68,5 ± 11,9 kg (p=0,009)] oraz: spadek o 10,9 ± 10,0% cholesterolu całkowitego (p=0,002), redukcję o 13,3 ± 12,1% lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-cholesterol) (p = 0,002), zmniejszenie o 12,1 ± 13,8% non-high-LDL (ang. *non-HDL cholesterol*) (p=0,008) i spadek o 18,3 ± 28,6% stężenia apolipoproteiny B (p=0,018).

We wnioskach końcowych z badania autorzy stwierdzili, że zmiana L-T3 na L-T4 w analogicznych dawkach (w stosunku do przysadki) prowadzi do redukcji masy ciała i powoduje większy wpływ

hormonów tarczycy na metabolizm lipidów, bez wykrycia różnic we wpływie na układ krążenia lub wrażliwość na insulinę.

Zdaniem autorów badania interwencja, jaką jest leczenie L-T3, może mieć znaczenie w przypadku pacjentów z niedoczynnością tarczycy dotkniętych chorobami współistniejącymi, takimi jak choroby układu krążenia, cukrzyca, dyslipidemia lub otyłość, szczególnie w sytuacjach gdy konieczna jest kontrola wagi i drastyczne obniżenie stężenia cholesterolu.

W dyskusji autorzy stwierdzają, iż długotrwałe stosowanie L-T3 wyłącznie do leczenia niedoczynności tarczycy nie może być rekomendowane w warunkach klinicznych, ponieważ zalecana dawka (trzy razy na dobę) może wpływać na niestosowanie się pacjentów do schematu leczenia.

Opracowania wtórne

Wnioski autorów opracowań wtórnych są ze sobą zbieżne. Otrzymane wyniki przeglądów i metaanaliz nie wskazują jednoznacznie na istotną kliniczną przewagę stosowania terapii skojarzonej T4-T3 nad monoterapią T4 w leczeniu niedoczynności tarczycy. Dopóki nie zostaną jasno wykazane korzyści ze stosowania terapii skojarzonej lewotyroksyny z liotyroniną, podawanie lewotyroksyny w monoterapii powinno pozostać leczeniem z wyboru w terapii niedoczynności tarczycy.

Bezpieczeństwo – wg Charakterystyki Produktu Leczniczego

Jeśli pacjent nie toleruje podanej dawki lub doszło przedawkowania leku, mogą wystąpić typowe objawy nadczynności tarczycy (kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz, osłabienie mięśni i skurcze, uderzenia gorąca, nadmierne pocenie się, drżenie, pobudzenie, bezsenność, biegunka, utrata wagi, ból głowy, zaburzenia miesiączkowania). Zdarza się to często, gdy dawka zostanie zwiększona zbyt szybko na początku procesu leczenia.

Mogą również być obserwowane (szczególnie u dzieci) nietypowe objawy, takie jak gorączka, wymioty i guz rzekomy mózgu (ang. *pseudotumor cerebri*). W tych przypadkach dzienna dawka powinna zostać zredukowana lub podawanie leku przerwane na kilka dni. W przypadku ustąpienia działań niepożądanych leczenie może być ponownie włączone z zachowaniem ostrożności w zakresie wielkości przyjmowanych dawek.

W przypadku nadwrażliwości na liotyroninę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Thybon Henning mogą wystąpić reakcje alergiczne na skórze i w obrębie dróg oddechowych.

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie dotyczy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Dokonano przeglądu aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego w zakresie leczenia niedoczynności tarczycy. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne, z czego dwie oparto na przeglądzie systematycznym badań klinicznych, natomiast jedną na podstawie opinii panelu ekspertów. Rekomendacje pochodzą z lat 2009-2012 i zostały opublikowane

w języku angielskim. Podczas wyszukiwania nie odnaleziono polskich wytycznych dotyczących leczenia niedoczynności tarczycy.

Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie u pacjentów z niedoczynnością tarczycy monoterapii lewotyroksyną, przy czym jednocześnie zaznaczają, że dowody wskazujące na przewagę leczenia skojarzonego lewotyroksyną i liotyroniną nad monoterapią lewotyroksyną są niewystarczające. Zalecenia wskazują, iż nie należy stosować leczenia skojarzonego lewotyroksyną i liotyroniną u kobiet w ciąży i u pacjentów cierpiących na zaburzenia rytmu serca.

Ponadto zalecenia kliniczne wskazują, że obszarem, któremu należy poświęcić więcej uwagi w trakcie projektowania kolejnych badań, jest możliwość zastosowania monoterapii L-trijodotyroniną zamiast monoterapii lewotyroksyną.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Nie odnaleziono.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

[Redacted]

[Redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr AOTM-OT-0431-10/2013 ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, „Thybon (liothyronine), tabletki á 0,02 mg, we wskazaniu: niedoczynność gruczołu tarczowego” Warszawa, maj 2013 r.