Stanowisko Rady Przejrzystości nr 158/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Signifor (pasyreotyd), kod EAN 5909990958238 we wskazaniu leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd), we wskazaniu leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia.

Rada proponuje wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd) jest to lek sierocy, skuteczny w leczeniu choroby Cushinga spowodowanej guzem przysadki. Ten nowy cykloheksapeptyd, blokuje receptory somatostatyny w komórkach gruczolaków wytwarzających ACTH, co prowadzi do zahamowania wydzielania ACTH.

Lek, przy proponowanej cenie, nie spełnia kryteriów efektywności kosztowej, ma poważne działania uboczne, ale u niewielkiej i wyselekcjonowanej grupy pacjentów, u których dotychczasowe leczenie neurochirurgiczne jest niemożliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, jest skuteczny.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd), 0,3 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958238; Signifor (pasyreotyd), 0,6 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958276; Signifor (pasyreotyd), 0,9 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958337, w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem”. Lek byłby dostępny dla świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wnioskodawca wystąpił o utworzenie odrębnej grupy limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd), 0,3 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958238.

Problem zdrowotny

Choroba Cushinga to stan hiperkortyzolemii spowodowany nadmiernym wydzielaniem kortykotropiny (ACTH) przez gruczolak przysadki. Nadmierne wydzielanie ACTH wywołuje przerost warstwy pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy oraz odpowiada za wzmożone wytwarzanie

kortyzolu i w mniejszym stopniu androgenów, co prowadzi do rozwoju charakterystycznych objawów zespołu Cushinga.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pasyreotyd jest nowym cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny. Badania in vitro wykazały, że pasyreotyd wiąże się i aktywuje cztery z pięciu receptorów hsst, zwłaszcza hsst5 w komórkach gruczolaków wytwarzających ACTH, co prowadzi do zahamowania wydzielania ACTH.

Alternatywne technologie medyczne

Nie istnieją technologie medyczne, które mogą stanowić alternatywę dla wnioskowanej technologii. Wnioskodawca, jako komparatory dla pasyreotydu w przedmiotowej populacji wskazał [redacted].

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne, randomizowane, podwójnie zaślepione do 3 miesiąca, badanie bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność pasyreotydu. Grupa placebo nie została zastosowana z uwagi na dotkliwość choroby i poważny stan pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia do badania; jej włączenie zostało uznane za nieetyczne. Jakość włączonego badania oceniona na 3 punkty w skali Jadad.

Skuteczność pasyreotydu oceniana była w porównaniu ze stanem początkowym pacjentów. Pasyreotyd istotnie statystycznie obniżał poziom wolnego kortyzolu w moczu. Istotne statystycznie różnice uzyskano również dla następujących punktów końcowych: zmiana poziomu wolnego kortyzolu w moczu (w grupie PAS 600 µg i 900 µg); zmiana stężenia kortykotropiny w surowicy; zmiana poziomu cholesterolu LDL; zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi. Istotną statystycznie różnicę w objętości guza względem wartości początkowej zaobserwowano w grupie otrzymującej pasyreotyd w dawce 900 µg.

Terapia pasyreotydem uznana została za skuteczną, jednakże z uwagi na konstrukcję jedynego dostępnego badania nie było możliwe porównanie skuteczności pasyreotydu z inną technologia medyczną.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną pasyreotydu w przedmiotowym wskazaniu.

Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych należy: hiperglikemia, cukrzyca, biegunka, bóle w jamie brzusznej, nudności, kamica żółciowa, reakcje w miejscu podania, zmęczenie, zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej; do często występujących należy: niedokrwistość, niedoczynność kory nadnerczy, zmniejszony apetyt, bóle głowy, bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu QT, nadciśnienie tętnicze, wymioty, bóle w górnej części jamy brzusznej, łysienie, świąd, ból mięśni, ból stawów, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność lipazy, zwiększone stężenie glukozy we krwi, zwiększona aktywność amylazy we krwi, wydłużony czas potrombinowy.

W badaniu Colao 2012, 24,7% pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Na stronie FDA odnaleziono jeden dokument, w którym zawarto informację dotycząca bezpieczeństwa stosowania pasyreotydu wśród chorych na chorobę Cushinga. Signifor może doprowadzić do obniżenia poziomu kortyzolu we krwi (hipokortyzolemii), które objawia się występowaniem: osłabienia, zmęczenia, obniżenia łaknienia, nudności, wymiotów, obniżonym ciśnieniem, obniżonym poziomem sodu lub obniżonym poziomem cukru we krwi. Substancja ta może również spowodować podwyższenie poziomu cukru we krwi (hiperglikemię), co objawia się poprzez występowanie:

nadmiernego pragnienia, dużej ilości oddawanego moczu, wzmożonego łaknienia wraz z utratą wagi i uczucia zmęczenia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla komparatorów analizowanych w analizie klinicznej wnioskodawcy . Nie przedstawiono wyników dla z uwagi na brak publikacji oceniających skuteczność tej terapii oraz jakość życia pacjentów w przedmiotowym wskazaniu. W modelu ostatecznie uwzględniono interwencje, które mogą zostać zastosowane w przypadku niemożności przeprowadzenia u pacjenta leczenia chirurgicznego lub w razie niepowodzenia takiego leczenia: pasyreotyd, . Wykonano analizę kosztów-konsekwencji oraz analizę kosztów-użyteczności w horyzoncie dwuletnim. Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie pacjenta oraz w perspektywie wspólnej.

W trakcie weryfikacji modelu użytego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy zidentyfikowano poważne uchybienia. Przedstawione poniżej wyniki stanowią obliczenia własne Agencji.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazują się względną stabilnością. Największy wpływ na wyniki analizy miała . Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości charakteryzują się

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wydatki w porównywanych scenariuszach oszacowano w oparciu o liczebność populacji docelowej.

Wnioskodawca zakłada objęcie refundacją preparatów zawierających pasyreotyd w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. .

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej w Polsce. W niniejszej analizie brano pod uwagę następujące koszty medyczne bezpośrednie, różniące oceniane technologie medyczne

Wymienione koszty stanowią całkowite koszty związane ze stosowaniem ocenianych technologii medycznych. Uznano, że koszty pośrednie oraz wszelkie ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym związane są wyłącznie z chorobą i należą do kategorii kosztów wspólnych, dlatego nie uwzględniono ich w analizie.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[redacted]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania pasyreotydu u dorosłych z choroba Cushinga, u których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych.

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych oceniających stosowanie pasyreotydu w chorobie Cushinga, 3 rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie pasyreotydu w przedmiotowym wskazaniu w tym jedna z ograniczeniami – jedynie w szczególnych przypadkach. Wyjątek stanowią 2 brytyjskie rekomendacje (Walia i Szkocja), które negatywnie oceniły pasyreotyd z uwagi na to, iż w danym czasie nie posiadał on rejestracji w leczeniu choroby Cushinga (rekomendacje zostały wydane przed rejestracją leku).

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną (HAS, Francja), która pozytywnie oceniała włączenie pasyreotydu do listy leków refundowanych na poziomie 100% refundacji.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....

Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4351-8/13, Wniosek o objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, lipiec 2013.

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

1. Nie dotyczy

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Poland Sp. z o.o.*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Novartis Poland Sp. z o.o.*