



Rekomendacja nr 56/2013

z dnia 20 maja 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Thybon (liothyronine), tabletki a 0,02 mg, we wskazaniu niedoczynność gruczołu tarczowego

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Thybon (liotyronina), tabletki a 0,02 mg, we wskazaniu niedoczynność gruczołu tarczowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa, że dostępne dowody naukowe uzasadniające stosowanie liotyroniny (L-T3) w leczeniu niedoczynności gruczołu tarczowego są niewystarczające. Światowe wytyczne zalecają w terapii niedoczynności tarczycy stosowanie lewoskrętnej tyroksyny, która uznawana jest za lek z wyboru.

Ponadto eksperci kliniczni podkreślają w swoich opiniach brak zasadności finansowania przedmiotowej technologii, z uwagi na niewielki odsetek (poniżej 1%) chorych z niedoborami dejodynaz jodotyroninowych, u których zastosowanie liotyroniny pozwala na lepsze wyrównanie czynności gruczołu tarczowego.

Dodatkowo jeden z ekspertów uważa, że umożliwienie finansowania liotyroniny mogłoby błędnie sugerować lekarzom, że problem występuje częściej i liotyroninę można podawać pacjentom, u których występują choćby drobne trudności w wyrównaniu niedoczynności tarczycy.

Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że preparaty lewotyroksyny są w Polsce powszechnie dostępne i finansowane ze środków publicznych, finansowanie przedmiotowej technologii nie jest zasadne.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Thybon nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski, może być jednak sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej



dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

W roku 2013 Minister Zdrowia wydał łącznie 7 zgód na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Thybon, tabletki a 0,02 mg. łączna wartość wydanych zgód wyniosła 2 500 PLN.

Problem zdrowotny

Niedoczynność tarczycy to zespół objawów klinicznych wywołanych niedoborem tyroksyny (T4) i wynikającym z tego niedostatecznym działaniem trójjodotyroniny (T3) 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.

Ze względu na lokalizację uszkodzenia prowadzącego do niedostatecznej syntezy i wydzielania hormonów tarczycy, rozróżnia się następujące postaci choroby:

- Pierwotna – spowodowana uszkodzeniem gruczołu tarczowego;
- Wtórna – występująca w następstwie niedoboru bądź braku wydzielania TSH wskutek uszkodzenia przysadki;
- Trzeciorzędowa – spowodowana brakiem lub niedostatecznym działaniem podwzgórzowej tyreoliberyny.

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

Objawy nieleczonej niedoczynności tarczycy ulegają nasileniu, a w krańcowym stadium może dojść u chorego do rozwoju śpiączki hipometabolicznej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Thybon zawiera substancję czynną liotyroninę i zalicza się do grupy ATC H03A A02: hormony tarczycy, liotyronina.

Liotyronina, wraz z lewotyroksyną, jest jednym z dwóch hormonów tarczycy wytwarzanych i wydzielanych fizjologicznie tarczycy. 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 „hormon wstępny.”

Głównym miejscem działania "hormonów wywołujących" (ang. *inducing hormones*) tarczycy jest indukcja transkrypcji genomu. Liotyronina wpływa na: metabolizm glukozy, tłuszczu, białka i składników mineralnych, zużycie tlenu, metabolizm kości, wzrost i dojrzewanie oraz na procesy krążenia oraz funkcje mózgu, jak również na inne hormony (gospodarka hormonalna).

Wskazaniami zarejestrowanymi dla produktu leczniczego Thybon są:

- 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

Jako obecną praktykę kliniczną w leczeniu niedoczynności tarczycy, eksperci kliniczni wskazują 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 - lewotyrosyna do stosowania doustnego, zakres wskazań objętych refundacją; niedoczynność tarczycy, poziom odpłatności - ryczałt.

Ponadto eksperci wskazali, że w leczeniu niedoczynności tarczycy stosuje się alternatywnie produkt złożony będący połączeniem tyroksyny z trijodotyroniną - Novothyral. Produkt leczniczy Novothyral nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych.

Skuteczność kliniczna

Do analizy skuteczności włączono 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 pierwotnego porównującego terapię liotyroniną (L-T3) z terapią lewotyrosyną (L-T4) w monoterapii niedoczynności tarczycy. Pozostałe publikacje były opracowaniami wtórnymi dotyczącymi porównania terapii skojarzonej tych dwóch substancji czynnych.

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

We wnioskach końcowych 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 układu krążenia lub wrażliwości 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 razie kontroli wagi i drastycznego obniżenia 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.

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 lewotyrosyny z liotyroniną, podawanie lewotyrosyny w monoterapii powinno pozostać leczeniem z wyboru w terapii niedoczynności tarczycy.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jeśli pacjent nie toleruje podanej dawki, lub doszło do przedawkowania leku, mogą wystąpić typowe objawy nadczynności tarczycy (np. kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz, objawów dławicowych, osłabienie mięśni i skurcze, uderzenia gorąca, nadmierne pocenie się, drżenie, pobudzenie, bezsenność, biegunka, utrata wagi, ból głowy, zaburzenia miesiączkowania), w szczególności, gdy dawka została zwiększona zbyt szybko, na początku procesu leczenia. Mogą również być obserwowane nietypowe objawy, takie jak gorączka, wymioty i guz rzekomy mózgu (szczególnie u dzieci). W tych przypadkach, dzienna dawka powinna zostać zredukowana lub podawanie leku należy przerwać na kilka dni. W przypadku ustąpienia działań niepożądanych leczenie może być ponownie włączone ostrożnie 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 zakresie dróg oddechowych.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne: European Thyroid Association (ETA 2012), American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults (AACA 2012) i wspólne stanowisko brytyjskich stowarzyszeń z 2009 roku (The Royal College of Physicians, The Association for Clinical Biochemistry, The Society for Endocrinology, The British Thyroid Association, The British Thyroid Foundation Patient, Support Group, The British Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes), które wskazują, że u pacjentów z niedoczynnością tarczycy zalecane jest stosowanie monoterapii lewotyroksyną.

Wszystkie jednocześnie wskazują, że dowody wskazujące na przewagę leczenia skojarzonego lewotyroksyną i liotyroniną nad monoterapią lewotyroksyną są niewystarczające.

Zalecenia wskazują również, iż nie należy stosować leczenia skojarzonego lewotyroksyną i liotyroniną u kobiet w ciąży i u pacjentów cierpiących na zaburzenia rytmu serca.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Thybon (liothyronine) we wskazaniu niedoczynność gruczołu tarczowego.

Odnaleziono natomiast 1 rekomendację refundacyjną wydaną w 2008 roku przez francuską agencję oceny technologii medycznych HAS, dotyczącą finansowania ze środków publicznych innego produktu leczniczego niż oceniany, ale zawierającego tę samą substancję czynną. Przedmiotowa rekomendacja dotyczyła utrzymania produktu leczniczego Cynomel (liotyronina), tabletki 0,025 mg, dla którego podmiotem odpowiedzialnym było Sanofi-Aventis France, na liście refundacyjnej przy poziomie refundacji równym 65%. Leczenie liotyroniną dotyczyło następujących wskazań:

- terapia zastępcza niedoczynności tarczycy w przypadku, gdy pożądanym jest szybki lub doraźny efekt: niedoczynność tarczycy zagrażająca życiu, czy krótkotrwała terapia zastępcza przed podaniem jodu 131 pacjentom leczonym lewotyroksyną,
- leczenie wspomagające w celu zahamowania wydzielania TSH w przypadku wybranych nowotworów zależnych od TSH, wole (łac. *struma*) i niektórych guzków,
- terapia wspomagająca leczenie obwodowej oporności na hormony tarczycy.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-18536-2/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Thybon (liothyronine), tabletki a 0,02 mg, we wskazaniu niedoczynność gruczołu tarczowego, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

(Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska 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.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Raport Nr: AOTM-OT-0431-10/2013. Thybon (liothyronine), tabletki á 0,02 mg we wskazaniu: niedoczynność gruczołu tarczowego. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.