



Rekomendacja nr 99/2013

z dnia 5 sierpnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (ICD-10 E 24.0)”

Prezes Agencji rekomenduje 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 (ICD-10 E 24.0)” .

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że na podstawie dostępnych dowodów naukowych można wnioskować o skuteczności pasyreotydu, będącego lekiem sierocym nowej generacji. Dostępne badanie RCT wykazuje skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie obniżania poziomu kortyzolu. Szczególną korzyść z jego stosowania mogą odnieść pacjenci, u których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe lub dotychczasowe leczenie zakończyło się niepowodzeniem. Mimo dużego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych, pasyreotyd stanowi dla tych pacjentów jedyną opcję terapeutyczną. Lek, przy proponowanej cenie, nie spełnia kryteriów efektywności kosztowej, jednakże mając na względzie konieczność zapewnienia pacjentom dostępu do nowoczesnych metod leczenia, a także bardzo niekorzystne rokowanie dla tej grupy pacjentów w przypadku braku włączenia leczenia, zasadne jest finansowanie leku ze środków publicznych. Warunkiem powyższego jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka zmierzające do obniżenia kosztu terapii.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości odpowiednio



- Signifor (pasyreotyd), 0,3 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958238 – [redacted]
- Signifor (pasyreotyd), 0,6 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958276 – [redacted]
- Signifor (pasyreotyd), 0,9 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958337 – [redacted]

Proponowana kategoria dostępności: lek finansowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: lek wydawany bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Choroba Cushinga to stan hiperkortyzolemii spowodowany nadmiernym wydzielaniem kortykotropiny (ACTH). 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 (ZC).

W 75% przypadków choroby Cushinga stwierdza się też zaburzenia czynności gonad, gdyż hiperkortyzolemia hamuje wydzielanie gonadotropin. Hiperkortyzolemia hamuje również czynność tarczycy, zmniejszając wydzielanie tyreoliberyny (TRH) i tyreotropiny (TSH), oraz konwersję tyroksyny (T4) do trójiodotyreoniny (T3).

Choroba Cushinga jest najczęstszą przyczyną endogennej hiperkortyzolemii i odpowiada za 70% przypadków ZC. Jej częstość występowania w populacji europejskiej szacuje się na 30/mln, a roczną zapadalność eksperci oceniają od 2-3/mln do 1-10/mln. Szczyt zachorowań przypada na 20-30 r.ż., przy czym kobiety chorują 4-8 krotnie częściej od mężczyzn.

Postępowaniem z wyboru jest operacyjne usunięcie gruczolaka przysadki. Ze względu na zwiększone ryzyko powikłań związanych z hiperkortyzolemią, przygotowując pacjenta do zabiegu stosuje się inhibitory steroidogenezy nadnerczowej: ketokonazol, aminoglutetimid, metyrapon, lub mitotan. Leczenie to ma na celu zmniejszenie kruchości naczyń i ograniczenia krwawienia śródoperacyjnego, zmniejsza częstość zakażeń i powikłań zakrzepowo-zatorowych, ułatwia leczenie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Odpowiedniego leczenia wymagają powikłania choroby Cushinga tj. nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, osteoporoza oraz zaburzenia psychiczne.

Umieralność osób z chorobą Cushinga jest 4-krotnie większa niż w populacji ogólnej. Połowa nieleczonych umiera z powodu powikłań hiperkortyzolemii w ciągu 5 lat trwania choroby. Osoby wyleczone z choroby Cushinga wymagają dalszego nadzoru, gdyż u 20% dochodzi do nawrotu choroby.

Opis wnioskowanego świadczenia

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 znajdującymi się w komórkach gruczolaków wytwarzających ACTH, co prowadzi do zahamowania wydzielania ACTH.

Produkt leczniczy Signifor został zarejestrowany w procedurze centralnej i posiada status leku sierocego. Jedynym wskazaniem zarejestrowanym i jednocześnie wnioskowanym dla produktu leczniczego Signifor jest leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach programu lekowego: Leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (ICD-10 E 24.0).

Do programu kwalifikowani byliby chorzy spełniający kryteria włączenia, do których należą m.in. ukończenie 18 lat, potwierdzona choroba Cushinga, brak możliwości przeprowadzenia zabiegu operacyjnego oraz określone wyniki badań biochemicznych i obrazowych.

Przewidywane jest wyłączenie z udziału w programie w przypadku, gdy pacjent wykazuje:

- zespół Cushinga w wyniku ektopowego wydzielania ACTH
- ucisk skrzyżowania nerwów wzrokowych powodujący zaburzenia pola widzenia, w przypadku, gdy leczenie operacyjne jest przeciwwskazane;
- objawową kamicę żółciową w przypadku, gdy leczenie operacyjne jest przeciwwskazane;
- cukrzycę niewyrównaną metabolicznie, gdy stężenie HbA1c > 8%
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha).
- brak odpowiedzi na leczenie, definiowanej, jako brak normalizacji lub obniżenia, o co najmniej 50% stężenia kortyzolu w surowicy krwi w 2 zbiórkach dobowych moczu.
- utrzymanie się zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT na poziomie, co najmniej 5 x GGN (górną granicę normy) lub wzrost aktywności AlAT lub AspAT przekraczający 3 x GGN z jednoczesnym wzrostem bilirubiny powyżej 2 x GGN. W tym przypadku należy monitorować stan pacjenta po przerwaniu leczenia pasyreotydem, do czasu ustąpienia nieprawidłowości.
- objawy, o których mowa powyżej - wykluczona jest ponowna kwalifikacja do leczenia w ramach programu
- oraz w przypadku rezygnacji pacjenta.

W ramach monitorowania leczenia zaproponowano ocenę korzyści leczenia po dwóch miesiącach od rozpoczęcia terapii pasyreotydem, na podstawie określonego panelu badań.

Alternatywna technologia medyczna

Nie istnieją technologie medyczne, które mogą stanowić alternatywę dla wnioskowanej technologii. Wnioskodawca, jako komparatory dla pasyreotydu stosowanego u dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, wskazał zgodnie z rekomendacjami międzynarodowymi:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu. Wnioskowanie opiera się o jedno pierwotne, randomizowane, podwójnie zaślepienie do 3 miesięcy, badanie bez grupy kontrolnej (Colao 2012). Z uwagi na dotkliwość choroby i poważny stan pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania, utworzenie grupy placebo zostało uznane za nieetyczne. W związku z powyższym jakość włączonego badania została oceniona na 3/5 punktów w skali Jadad.

Skuteczność pasyreotydu oceniano w porównaniu ze stanem początkowym pacjentów. Stwierdzono, że pasyreotyd w sposób istotny statystycznie obniżał poziom wolnego kortyzolu w moczu oraz istotnie statystycznie wpływał na uzyskane wyniki dla następujących punktów końcowych:

- poziomu wolnego kortyzolu w moczu (w grupie PAS 600 µg i 900 µg);
- zmianę porannego stężenia kortyzolu w osoczu;
- zmianę poziomu wolnego kortyzolu w moczu (w grupie PAS 600 µg i 900 µg);
- zmianę stężenia kortykotropiny w surowicy;

- zmiana masy ciała;
- zmiana poziomu cholesterolu LDL;
- zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi.

Zanotowano także istotną statystycznie różnicę w objętości guza względem wartości początkowej zaobserwowano w grupie otrzymującej pasyreotydu w zwiększonej dawce 900 µg.

W analizie wnioskodawcy, na podstawie powyższych wyników, terapia pasyreotydem uznana została za skuteczną, mimo że konstrukcja jedyne dostępnego badania uniemożliwiła porównanie bezpośrednie lub pośrednie skuteczności pasyreotydu z inną technologią medyczną.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Na stronie FDA (ang. *Food and Drug Administration*) odnaleziono komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania pasyreotydu u pacjentów z chorobą Cushinga, z którego treści wynika, że 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.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: hiperglikemia, cukrzyca, biegunka, bóle w jamie brzusznej, nudności, kamica żółciowa, reakcje w miejscu podania, zmęczenie, zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej.

Do działań niepożądanych często występujących zaliczono: 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.

Dodatkowo w badaniu Colao 2012 podano informację, że 24,7% pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztowej pasyreotydu w porównaniu z [Redacted text]. Nie przedstawiono wyników dla [Redacted text] z uwagi na brak publikacji. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy poszerzonej w dożywotnym horyzoncie czasowym. Dyskontowanie w analizie podstawowej przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Uwzględniono koszt leku, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, [Redacted text]. Zastosowaną techniką analityczną był [Redacted text]. 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.

[REDAKTOWANE]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazują się względną stabilnością. Największy wpływ na wyniki analizy miała [REDAKTOWANE]. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują na [REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 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.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera RCT wskazujące na wyższość, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, przedmiotowego leku nad refundowanym eksemestaniem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Signifor we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca zakłada objęcie refundacją preparatów zawierających pasyreotyd w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy pacjenta oraz z perspektywy poszerzonej [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], w 2-letnim horyzoncie czasowym, [REDAKTOWANE]. W analizie uwzględniono koszty medyczne bezpośrednie, różniące oceniane technologie medyczne [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wydatki w porównywanych scenariuszach oszacowano w oparciu o liczebność populacji docelowej. Populacja pacjentów ze wskazaniem zgodnym z wnioskowanym to [REDAKTOWANE], zaś liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana zgodnie z szacunkami wynosi [REDAKTOWANE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do zapisów programu lekowego

[REDAKTOWANE]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją pasyreotydu. Jako źródło pokrycia kosztów wynikających z wprowadzenia leku Signifor na listę leków refundowanych zaproponowano [REDAKTOWANE]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych oceniających stosowanie pasyreotydu w chorobie Cushinga, 2 rekomendacje (europejska EMA 2012 i polska Zgliczyński 2008) pozytywnie oceniały stosowanie pasyreotydu w przedmiotowym wskazaniu, zaś jedna amerykańska rekomendacja wydana przez Cambridgeshire Joint Prescribing Group (CJPG 2012) była pozytywna z ograniczeniami, które dotyczyły stosowania pasyreotydu jedynie w szczególnych przypadkach.

Dwie brytyjskie rekomendacje: Scottish Medicines Consortium (SMC 2012) i All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2012) były negatywnie dla pasyreotydu, jednak w danym czasie nie posiadał on rejestracji w leczeniu choroby Cushinga (rekomendacje zostały wydane przed rejestracją leku).

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną wydaną przez francuską agencję Haute Autorité de Santé (HAS 2012), która pozytywnie oceniała włączenie pasyreotydu do listy leków refundowanych na poziomie 100% refundacji.

[Redacted]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 6 czerwca 2013 r., (znak: MZ-PLA-460-17140-3/AD/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku 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 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; stanowiska Rady Przejrzystości nr 159/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Signifor (pasyreotyd), kod EAN 5909990958276 we wskazaniu leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 160/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Signifor (pasyreotyd), kod EAN 5909990958337 we wskazaniu leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.

Piśmiennictwo:

1. 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.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 159/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Signifor (pasyreotyd), kod EAN 5909990958276 we wskazaniu leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 160/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Signifor (pasyreotyd), kod EAN 5909990958337 we wskazaniu leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.
4. Analiza weryfikacyjna nr: 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.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego.