

Rekomendacja nr 55/2016

z dnia 22 sierpnia 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Metopirone (metyraponum) 250 mg, kapsułki miękkie, 50 sztuk, we wskazaniu: endogeny zespół Cushinga

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Metopirone (metyraponum), 250 mg, kapsułki miękkie, 50 sztuk, we wskazaniu: endogeny zespół Cushinga.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne obejmowanie refundacją produktu leczniczego Metopirone.

Przedstawione w załączonych analizach dowody nie są wystarczające, by móc wydać pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania metyraponu u pacjentów z zespołem Cushinga, gdyż analizy nie odpowiadają ocenianemu zagadnieniu w zakresie wyboru komparatora. Nie przedstawiono porównania skuteczności i bezpieczeństwa metyraponu względem ketokonazolu, który jest właściwym komparatorem leku Metopirone w ocenianym wskazaniu.

Nie przedstawiono dowodów na kosztową efektywność metyraponu względem ketokonazolu. Należy podkreślić, że wyniki obliczeń wnioskodawcy, które dotyczą porównania z najlepszą opieką wspomagającą wskazują na wartość ICUR ok. 788 tys. zł/QALY, co wskazuje na brak efektywności kosztowej leku Metopirone.

Oszacowania Agencji wskazują, że Metopirone może spowodować wzrost wydatków płatnika o ok. [redacted] rocznie. Należy podkreślić, że z uwagi na niepewność założeń, na podstawie których dokonano oszacowania populacji, dodatkowe wydatki mogą być znacznie większe.

Zasadność finansowania ze środków publicznych metyrapon można by rozważyć po ponownym złożeniu wniosku refundacyjnego, do którego dołączone zostałyby analizy odpowiadające rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu, w których porównano by skuteczność, bezpieczeństwo i efektywność kosztową ocenianej terapii względem aktywnego, refundowanego komparatora, jakim jest ketokonazol.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Metopirone (metyraponum), 250 mg, kapsułki miękkie, 50 sztuk, kod EAN 5909991185473, dla którego wnioskowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej i poziom odpłatności: lek stosowany w ramach programu lekowego, wydawany bezpłatnie dla pacjenta. Nie przedstawiono informacji dotyczącej wnioskowanej grupy limitowej.

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Zespół Cushinga (ZC) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów (GKS). Wyróżnia się:

- endogenny ZC – wywołany nadmiernym wydzielaniem GKS, niezależnie od przyczyny tego zaburzenia;
- egzogeny ZC - wywołany podawaniem GKS.

Do klasycznych objawów podmiotowych zespołu Cushinga zalicza się: osłabienie mięśniowe, niską tolerancję wysiłku, zwiększone pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt, ból i zawroty głowy, chwiejność emocjonalną, skłonność do zakażeń, osłabienie potencji u mężczyzn, zaburzenia miesiączkowania u kobiet, objawy wtórnej niedoczynności tarczycy, zaburzenia widzenia, objawy choroby niedokrwiennej serca oraz objawy choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Rozpowszechnienie zespołu Cushinga wynosi 6,5/100 000 osób, a zapadalność 1,55/100 000 osób. Znacznie częściej chorują dorosłe kobiety (8:1) niż mężczyźni. Wyjątkiem jest zespół ektopowego wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), który dotyczy głównie mężczyzn (5:1).

Nieleczeni lub leczeni nieskutecznie pacjenci z zespołem Cushinga mają złe rokowanie i zwykle około połowa z nich umiera w ciągu 5 lat. Chirurgiczne usunięcie hormonalnie czynnego gruczolaka kory nadnerczy zazwyczaj powoduje ustąpienie zmian somatycznych oraz większości zaburzeń metabolicznych. Rokowanie pogarsza się w przypadkach utrzymujących się zmian w układzie krążenia w ZC o długotrwałym przebiegu. W raku kory nadnerczy rokowanie uzależnione jest od: stopnia zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, możliwości operacyjnych i umiejętności chirurga, a także od przebiegu choroby po operacji.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne wskazują, że w zespole Cushinga farmakoterapia pełni rolę wspomagającą i stosowana jest jako II linia leczenia po leczeniu operacyjnym. Oprócz metyraponu do terapii zalecanych do stosowania w danym wskazaniu zaliczono ketokonazol, mitotan oraz stosowany w leczeniu zachowawczym gruczolaków kortykotropowych przysadki - pazyreotyd. Najczęściej wymienianym przez ekspertów lekiem, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez metyrapon był ketokonazol. Lek ten wskazywany był również jako technologia najtańsza oraz najskuteczniejsza, chociaż zwrócono uwagę na ryzyko związane z jego hepatotoksycznością.

Wśród leków wskazywanych przez ekspertów oraz w wytycznych jedynie ketokonazol (Ketoconazole Hasco) jest dostępny w obrocie. Jest on w Polsce refundowany we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroba Cushinga; zespół Cushinga.

Ketokonazol jest właściwym komparatorem dla metyraponu w danym wskazaniu, ale nie został on uwzględniony w analizach wnioskodawcy, pomimo dwukrotnego wskazywania konieczności przeprowadzenia tego porównania. Nieuwzględnienie refundowanego komparatora we wszystkich analizach farmakoekonomicznych wnioskodawcy powoduje, iż nie odzwierciedlają one aktualnie

realizowanego w Polsce systemu leczenia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym, wnioskowanie o zasadności finansowania produktu leczniczego Metopirone na podstawie przedstawionych analiz, w których porównywano metyrapon z brakiem farmakoterapii lub nier refundowanym pazyreotydem byłoby niewłaściwe.

Opis wnioskowanego świadczenia

Metyrapon działa poprzez hamowanie syntezy adrenokortykosteroidu. Zmniejsza produkcję kortyzolu i kortykosteronu poprzez hamowanie reakcji 11β -hydroksylacji w korze nadnerczy. Usunięcie hamującego sprzężenia zwrotnego wywieranego przez kortyzol powoduje zwiększenie produkcji hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) przez przysadkę. Ciągła blokada reakcji enzymatycznych prowadzących do produkcji kortyzolu i kortykosteronu powoduje zwiększenie wydzielania przez korę nadnerczy ich bezpośrednich prekursorów – 11-deoksykortyzolu i dezoksykortykosteronu – które są słabymi inhibitorami uwalniania ACTH, oraz skorelowane zwiększenie stężeń tych steroidów w osoczu i ich metabolitów w moczu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wnioskowany lek jest wskazany do stosowania.

- jako badanie diagnostyczne u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH-zależnego zespołu Cushinga;
- w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

Wnioskowane wskazanie dotyczy jedynie leczenia pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Z uwagi na brak przedstawienia przez wnioskodawcę analizy klinicznej, w której dokonano by porównania ocenianej technologii z właściwym komparatorem, tj. ketokonazolem, odstąpiono od przedstawiania wyników analizy klinicznej. Ograniczono się jedynie do przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Metopirone w oparciu o ChPL.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z ChPL, do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem metyraponu, które występują często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) zalicza się: zawroty głowy, sedacje, ból głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego, nudności i wymioty. Ponadto, leczenie metyraponem prowadzi do szybkiego zmniejszenia krążącego kortyzolu i potencjalnie do hipokortyzolizmu/hipoadrenalizmu, a długotrwałe leczenie może powodować nadciśnienie tętnicze w wyniku nadmiernego wydzielania dezokortykosteronu. U pacjentów z ektopowym zespołem Cushinga, w trakcie leczenia metyraponem, istnieje ryzyko zakażeń oportunistycznych takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Z uwagi na brak przedstawienia przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej, w której dokonano by porównania ocenianej technologii z właściwym komparatorem, tj. ketokonazolem, odstąpiono od szczegółowego przedstawienia metodyki, wyników i ograniczeń analizy ekonomicznej.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że obliczona przez wnioskodawcę wartość ICUR metyraponu (ok. 788 tys. zł/QALY) dla porównania z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC) jest kilkukrotnie wyższa od obowiązującego progu opłacalności kosztowej. Wskazuje to na brak efektywności kosztowej leku Metopirone.

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. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanych badań wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii medycznej nad refundowanym komparatorem, tj. ketokonazolem, zachodzą okoliczność o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.

W celu obliczenia ceny leku Metopirone zgodnie z zapisami Art. 13 Ustawy o refundacji założono, że metyrapon przyjmowany jest w dawce 2 250 mg dziennie, a ketokonazol w dawce 1 200 mg dziennie. Urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Metopirone, przy której koszt jego stosowania nie byłby wyższy niż koszt stosowania ketokonazolu wynosi 14,70 zł.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Z uwagi na poważne nieprawidłowości analizy, takie jak nieuwzględnienie właściwego komparatora, odstąpiono od przedstawienia obliczonych przez wnioskodawcę wyników analizy wpływu na budżet. Przeprowadzono obliczenia własne Agencji, w ramach których wyznaczono wartość rocznych wydatków związanych z finansowaniem leku Metopirone w porównaniu do aktualnie refundowanego komparatora - Ketoconazole Hasco.

Podstawą wiarygodnej BIA jest oszacowanie wielkości populacji docelowej jak najbliższe rzeczywistego. Brak jest jednak jednoznacznych danych wskazujących na jej rozmiar. Według oszacowań wnioskodawcy populację docelową stanowić będzie 195 osób, co przekłada się na dodatkowe wydatki płatnika w wysokości ok. [redacted]. Oszacowania ekspertów wskazują na wartość od 100 do 1000 osób, co wskazuje na szeroki zakres wyników wahający się od [redacted] rocznie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu lekowego nie znajdują odzwierciedlenia w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu, zatem konieczność ich wykonywania jest dyskusyjna.

W ChPL wskazuje się na konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym, która nie została ujęta w proponowanym programie lekowym.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono rozwiązanie, polegające na zmianie sposobu finansowania immunoglobulin, które – wg obliczeń wnioskodawcy - ma spowodować zmniejszenie wydatków wysokości ok. 17 mln zł rocznie. Jest to kwota wyższa niż wydatki oszacowane przez Agencję w wariantcie podstawowym wpływu na budżet.

Należy podkreślić, że sposób obliczenia podanych w analizie wyników nie został wystarczająco jasno sprecyzowany oraz brakuje zestawienia wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, co utrudnia ocenę przedstawionego rozwiązania, a jego prognozowany skutek jest niepewny.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne:

- *Italian Society of Endocrinology* (ISE 2016, Włochy)
- *Korean Endocrine Society* (KES 2015, Korea Południowa)
- *Endocrine Society* (ES 2015, USA)
- *Endocrine Society* (ES 2008, USA)

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że pierwszą linią leczenia zespołu Cushinga jest leczenie operacyjne, natomiast farmakoterapia pełni rolę wspomagającą i w tym schorzeniu stanowi II linię leczenia. W każdej z powyższych wytycznych w zakresie farmakoterapii w zespole Cushinga metyrapon wymieniany jest jako jeden z leków zalecanych. Obok metyraponu wskazuje się także m.in. na ketokonazol, mitotan czy stosowany w leczeniu zachowawczym gruczolaków korykotropowych przysadki – pazyreotyd.

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną:

- *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*, (TLV 2014, Szwecja),

Odnosiła się ona pozytywnie do finansowania metyraponu w ocenianym wskazaniu, z uwagi na uzasadniony koszt oraz brak innych, bardziej skutecznych, alternatywnych terapii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Metopirone jest obecnie refundowany w 13 krajach spośród państw członkowskich UE i EFTA (na 31 wskazanych). Spośród krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*, lek Metopirone finansowany jest jedynie w Portugalii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.09.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1733.2015.2.KB, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Metopirone (metyraponum) 250 mg, kapsułki miękkie, 50 sztuk, EAN 5909991185473; 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. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 94/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Metopirone (metyraponum) kod EAN: 5909991185473, we wskazaniu: leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Metopirone (metyraponum) kod EAN: 5909991185473, we wskazaniu: leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.
2. Raport OT.4351.41.2016 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku Metopirone (metyraponum) we wskazaniu: endogenny zespół Cushinga”, Analiza weryfikacyjna; Data ukończenia: 12 sierpnia 2016 r.