



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 43/2018 z dnia 7 maja 2018 roku
w sprawie oceny leku Ketoconazole HRA (ketoconazolom)
we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych
oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ketoconazole HRA (ketoconazolom), tabletki 200 mg, 60 szt. w opakowaniu, kod EAN 5909991228811, we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada uznaje za możliwe finansowanie leku Ketoconazole HRA ze środków publicznych, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu obecnej grupy limitowej 109.0 dla ketokonazolu.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie stanowiska w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Ketoconazole HRA (ketoconazolom), tabletki 200 mg, 60 szt. w opakowaniu, kod EAN 5909991228811, we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową.

Jest to dopuszczony przez Europejską Agencję Leków (EMA) do obrotu produkt leczniczy Ketoconazole HRA, który we wnioskowanym wskazaniu ma status leku sierocego. Produkt ten nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. Ocenie Rady podlegały natomiast produkty zawierające substancję czynną ketokonazol we wskazaniach: choroba Cushinga, zespół Cushinga. Za zasadnością stosowania ww. produktów leczniczych w podanych wskazaniach uznano dowody naukowe zawarte w przeglądach systematycznych, wytyczne i rekomendacje międzynarodowych i polskich organizacji medycznych i towarzystw naukowych oraz wieloletnia praktyka kliniczna.



Dowody naukowe

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej terapią pierwszego rzutu jest zabieg chirurgiczny. W przypadku niepowodzenia zabiegu chirurgicznego, rekomendacje zalecają ponowną resekcję, radioterapię lub obustronną adrenalektomię.

Leczenie farmakologiczne nie jest zalecane jako leczenie pierwszego rzutu. Stosuje się je w celu opanowania objawów hiperkoryzolemii w okresie przedoperacyjnym albo w przypadkach, w których oczekuje się na efekty radioterapii. Do leczenia farmakologicznego najczęściej stosuje się inhibitory steroidogenezy (ketokonazol, metyrapon, mitotan, etomidat).

Zgodnie z europejskimi zaleceniami zarówno ketokonazol, jak i metyrapon są rekomendowane w leczeniu zespołu Cushinga. Mitotant jest lekiem preferowanym w raku nadnerczy, zaś pazyreotyd w chorobie Cushinga, gdy zabieg chirurgiczny jest przeciwwskazany lub gdy zabieg ten zakończył się niepowodzeniem. Z informacji przedstawionych przez konsensus ekspertów z 2008 roku wynika, że w grupie leków ukierunkowanych na nadnercza najwięcej doświadczenia zdobyto ze stosowaniem metyraponu i ketokonazolu. W zaleceniach zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia hipogonadyzmu u mężczyzn w czasie stosowania ketokonazolu w związku z tym, w tej populacji lepszą opcją wydaje się być metyrapon. Natomiast ryzyko hirsutyzmu w czasie stosowania metyraponu u kobiet może wskazywać na to, że ketokonazol jest lepszym wyborem w tej grupie chorych.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono trzy przeglądy systematyczne bez metaanaliz: Diez 2007, Lau 2015 i Gadelha 2014.

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie ketokonazolu w populacji docelowej. Odnaleziono 4 obserwacyjne jednoramienne badania kliniczne spełniające kryteria kwalifikacji do analizy: Castinetti 2008, Castinetti 2014, Moncet 2007, Sonino 1991.

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona we wszystkich 4 badaniach uwzględnionych w analizie weryfikacyjnej. Do najczęściej spotykanych zdarzeń niepożądanych w powyższych badaniach należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, niedoczynność nadnerczy, hepatotoksyczność oraz podwyższone stężenie enzymów wątrobowych.

Problem ekonomiczny

Z uwagi na pominięcie przez wnioskodawcę podstawowego refundowanego komparatora, jakim jest preparat Ketoconazole Hasco, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w celu oceny efektywności kosztowej

wnioskowanej interwencji. Rozpatrzono dwa scenariusze – utworzenie nowej grupy limitowej oraz włączenie leku Ketoconazole HRA do istniejącej grupy, w której podstawę limitu wyznacza preparat Ketoconazole Hasco.

W przypadku refundacji wnioskowanej interwencji w ramach nowej grupy limitowej, lek Ketoconazole HRA będzie refundowany z odpłatnością ryczałtową, a miesięczne wydatki płatnika publicznego wzrosną o [redacted] przy uwzględnieniu zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka oraz o [redacted] nie uwzględniając RSS. Z perspektywy wspólnej koszty inkrementalne są nieznacznie niższe.

W wariantcie zakładającym włączenie leku Ketoconazole HRA do istniejącej grupy limitowej, poziom odpłatności wynosi 30%, a koszty inkrementalne w ujęciu miesięcznym są równe [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Z perspektywy pacjenta koszty leczenia wnioskowaną technologią są o [redacted] wyższe niż koszty stosowania preparatu Ketoconazole Hasco.

Cena progowa wnioskowanej interwencji, obliczona zgodnie z przepisami ustawy o refundacji wynosi od 27,47 zł do [redacted] w zależności od scenariusza, perspektywy i uwzględnienia mechanizmu podziału ryzyka.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy NFZ i wspólnej oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta. W analizie przyjęto 2 letni horyzont czasowy. Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji wpłynie na wzrost kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej. W perspektywie NFZ wzrost wydatków wyniesie ok. [redacted] w wariantcie z RSS i ok. [redacted] w wariantcie bez RSS w I i II roku refundacji zarówno w perspektywie wspólnej jak i NFZ.

W oszacowaniach rocznych wydatków, jakie będą ponoszone na leczenie pacjenta zarówno w sytuacji, gdy minister zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją technologii wnioskowanej, jak i gdy lek zostanie objęty refundacją, wnioskodawca nie uwzględnił kosztów obecnie refundowanego leku Ketoconazole Hasco. Nieuwzględnienie właściwego komparatora stanowi podstawowe ograniczenie analizy wpływu na budżet. Należy jednak przy tym mieć na uwadze, że koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wyznaczone w analizie wnioskodawcy będą wyższe, niż przy uwzględnieniu aktualnie refundowanego komparatora w tym wskazaniu jakim jest Ketokonazole Hasco.

Wnioskodawca w swoich założeniach przyjął, że Ketoconazole HRA zostanie zakwalifikowany do nowej grupy limitowej. Biorąc pod uwagę zapisy art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne w zakresie zakwalifikowania technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej tj. 109.0. Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne

imidiazolu – ketokonazol. Ze względu na niską podstawę limitu finansowania, którą wyznacza lek Ketoconazole Hasco poziom odpłatności 30% dla Ketoconazole HRA oznacza znaczną dopłatę świadczeniobiorcy. Jedynie obniżenie wnioskowanej ceny leku pozwoli na przeniesienie części kosztów z pacjenta na świadczeniodawcę.

Główne argumenty decyzji

Dnia 26.07.2016 r. EMA zaleciła zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu doustnych leków zawierających ketokonazol, gdyż korzyści ze stosowania tych leków nie przeważają nad ryzykiem uszkodzenia wątroby w leczeniu infekcji grzybiczych. EMA podała do publicznej wiadomości informację, że z uwagi na fakt, że ketokonazol jest stosowany poza wskazaniami w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga, aby nie pozbawiać ich leczenia właściwe organy państw członkowskich mogą udostępniać te leki w kontrolowanych warunkach.

Obrót produktem leczniczym zawierającym substancję czynną ketokonazol (Ketoconazole Hasco) został zatwierdzony przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w leczeniu: choroba Cushinga, zespół Cushinga Ketoconazole Hasco refundowany za odpłatnością 50% jest w ramach wskazań pozarejestracyjnych.

W świetle informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Ketoconazole Hasco będzie znajdować się w obrocie do czasu wygaśnięcia jego okresu ważności, tj. lipiec/sierpień 2018 r. Podmiot odpowiedzialny dla leku Ketoconazole Hasco zgodnie z decyzją Prezesa URPL z dnia 21 marca 2016 r., nie będzie mógł wprowadzić do obrotu dodatkowych opakowań tego leku, a tym samym Ketoconazole HRA będzie jedynym dostępnym produktem leczniczym zawierającym ketokonazol na rynku.

Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE]. Wnioskodawca zakłada [REDAKOWANE]

Zaproponowana cena zbytu netto jest blisko [REDAKOWANE] wyższa od urzędowej ceny zbytu dla obecnie refundowanego leku Ketoconazole Hasco, co stanowi podstawę do jej obniżenia. Wnioskowaną cenę leku Rada Przejrzystości uznaje za dalece zawyżoną, a proponowany RSS za marginalny.

Uwagi Rady

Zdaniem Rady, powinno się podjąć działania zmierzające do utrzymania na rynku polskim dostępności dla pacjentów z zespołem i chorobą Cushinga leku ketokonazol.

Rada wskazuje na potrzebę wprowadzenia schematu zarządzania ryzykiem działań niepożądanych w tej grupie leków, zalecanego przez EMA.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4330.5.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ketoconazole HRA (ketoconazolium) we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat”. Data ukończenia: 26 kwietnia 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Laboratoire HRA Pharma).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte Laboratoire HRA Pharma 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. z 2014 r., poz. 782 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Laboratoire HRA Pharma.