



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 108/2018 z dnia 21 maja 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia
przysadkowego (ICD-10: E24.0)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o 40 mg, we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Choroba Cushinga to stan hiperkortyzolemii spowodowany nadmiernym wydzielaniem kortykotropiny (ACTH) przez gruczolak przysadki. Przyczyny: gruczolak przysadki umiejscowiony w przysadce (najczęściej); zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (rzadziej); zespół ektopowego wydzielania podwzgórzowej kortykoliberyny (CRH, najrzadziej). Endogenny ZC występuje rzadko, ok 0,7-2,4 przypadków na milion populacji rocznie. Pasyreotyd jest cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny w postaci wstrzyknięć. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 (nazywanej również czynnikiem hamującym uwalnianie somatotropiny, ang. SRIF) oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji zidentyfikowano dwa badania odnoszące się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego:

- Daniel 2018 – jednoramienne badanie eksperymentalne mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu, podawanego m.in. domięśniowo, u dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem Nelsona,*



- *Lacorix 2017 – badanie kliniczne III fazy – wieloośrodkowe, zaślepienie, bez grupy kontrolnej, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa podawanego domięśniowo pasyreotydu u dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Cushinga.*

Jakość badania Daniel 2018 została oceniona jako dość wysoka, natomiast ryzyko błędu systematycznego w badaniu Lacroix 2017 zostało ocenione jako dość niskie. Utrata punktów w badaniu Daniel 2018 wynikała z braku wyraźnego wskazania, że pacjenci byli kolejno włączani do badania oraz z faktu, że punkty końcowe nie były oceniane w warstwach. Natomiast w badaniu Lacroix 2017 nie przedstawiono wystarczających danych pozwalających na ocenę zaślepienia uczestników i personelu medycznego, a także zaślepienia osób oceniających wystąpienie punktów końcowych. Odnalezione w wyniku przeglądu randomizowane badania nie są próbami kontrolowanymi, z tych względów nie było możliwe przeprowadzenie ani porównania pośredniego, ani bezpośredniego z wybranymi komparatorami jakimi są metyrapon i kabergolina, brak badań odpowiadających dawkowaniu pasyreotydu wskazanym we wniosku, tj. 40 mg. Nie zaobserwowano różnic w wynikach uzyskiwania odpowiedzi na leczenie w 7. miesiącu badania pomiędzy takimi grupami jak: mężczyźni versus kobiety oraz pacjenci bez wcześniejszego zabiegu chirurgicznego versus pacjenci z wcześniejszym zabiegiem chirurgicznym. Zaobserwowano natomiast, że odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie był wyższy u osób z makrogruczolakiem przysadki niż u pacjentów z mikrogruczolakiem przysadki (24 z 49 osób – 49% versus 24 z 68 osób – 35%).

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania zostało ocenione w trakcie postępowania rejestracyjnego. Wymagane jest składanie okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Została określona w procesie rejestracji.

Konkurencyjność cenowa

Koszt brutto 3 miesięcznej terapii wynosi ok. [REDAKTOWANE]. Roczne wydatki na jednego pacjenta wyniosłyby ok. [REDAKTOWANE].

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (z dnia 26.04.2018 r.), produkt leczniczy Signifor (pasyreotydu) o mocy 40 mg (tożsamej z wnioskowaną) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniu akromegalia, w ramach programu lekowego B.99. Podana w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia urzędowa cena zbytu dla pasyreotydu wynosi 11 147,76 zł, a cena hurtowa brutto wynosi 11 705,15 zł. Liczebność

populacji jaka mogłaby być objęta terapią jest oceniona przez ekspertów na 10-15 osób, co oznacza roczne wydatki na poziomie [REDACTED].

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wszystkie wytyczne wskazują możliwe do zastosowania w leczeniu zespołu bądź choroby Cushinga leki: inhibitory ACTH: kabergolina, pasyreotyd i kwas retinowy; inhibitory steroidogenezy nadnerczy: ketokonazol, metyrapon, mitotan i etomidat; blokery kortyzolu: mifepriston. Jednakże w żadnych wytycznych nie wskazano, które z nich są rekomendowane. Zgodnie z opiniami ekspertów, technologiami alternatywnymi dla wnioskowanej technologii, lek Signifor (pasyreotyd), są ketokonazol, metyrapon (jednakże dostęp do niego jest w Polsce ograniczony) oraz kabergolina (ale jej skuteczność jest ograniczona do wybranych chorych), przy czym jeden z ekspertów podkreśla, iż pomimo, że w wytycznych, we wnioskowanym wskazaniu, rekomendowane jest stosowanie m.in. pasyreotydu, metyraponu i kabergoliny, żaden z tych leków nie jest skuteczny u wszystkich chorych i wybór leku powinien zależeć od jego skuteczności u danego chorego. Obecnie ze środków publicznych, we wnioskowanym wskazaniu finansowany jest ketokonazol.

Główne argumenty decyzji

Poza ketokonazolem brak jest alternatywnej technologii dostępnej w Polsce. Zgodnie z opinią eksperta pomimo, że w wytycznych, we wnioskowanym wskazaniu, rekomendowane jest stosowanie m.in. pasyreotydu, metyraponu i kabergoliny, żaden z tych leków nie jest skuteczny u wszystkich chorych i wybór leku powinien zależeć od jego skuteczności u danego chorego.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.17.2018 „Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0)”. Data ukończenia: 16 maja 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Europharm Limited; Laboratorie HRA Pharma).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited; Laboratorie HRA Pharmao 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 2016, poz.1764 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: Novartis Europharm Limited; Laboratorie HRA Pharma