

Opinia nr 8/2020

z dnia 23 stycznia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu zespół Cushinga zależny od ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019, poz. 784 z późn. zm) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu zespół Cushinga zależny od ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Signifor (pasyreotyd), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 1 opis przypadku (Attanasio 2017). Leczenie u pacjenta było dobrze tolerowane, osiągnięto radykalną poprawę obrazu klinicznego przy postępującej normalizacji parametrów hormonalnych. Pasyreotyd był efektywny u pacjenta zarówno na poziomie klinicznym, jak i w normalizacji hiperkortyzolizmu. Leczenie było dobrze tolerowane, bez żadnych zaburzeń metabolizmu glukozy, parametrów wątroby lub nerek.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Signifor (pasyreotyd) podawanego domięśniowo u pacjentów z chorobą Cushinga jest zgodny z profilem klasy analogów somatostatyny, poza większym nasileniem i częstością występowania hiperglikemii obserwowaną po domięśniowym podaniu pasyreotydu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 1/10$) były hiperglikemia, biegunka, kamica żółciowa i cukrzyca.

Interpretując wyniki analizy klinicznej należy mieć na względzie jej ograniczenia, wynikające w głównej mierze z jakości i ilości dostępnych dowodów, jak również różnic w charakterystyce

pacjentów uczestniczących w badaniach i populacji docelowej wynikającej ze zlecenia Ministra Zdrowia.

Wytyczne kliniczne umiejscawiają ocenianą technologię w panelu leków zalecanych do stosowania u pacjentów z zespołem Cushinga.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga zależny od ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

W załączniku do zlecenia wskazano, że populacja docelowa to pacjent przeleczonej, u których zastosowano już farmakoterapię (ketokonazol – terapia przerwana z powodu braku dostępności leku, Sandostin LAR, kabergolinę – terapia nieskuteczna) oraz radioterapię paliatywną.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Zespół Cushinga (ZC, ang. *Cushing's Syndrome*) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów w organizmie chorego. Nadmiar hormonu może mieć pochodzenie:

- endogenne – obejmuje wszystkie przypadki nadmiernego wydzielania glikokortykosteroidów przez korę nadnerczy, niezależnie od przyczyny tego zaburzenia. Zaburzenia endogenne dzielą się na:
 - zależne od ACTH (wtórna nadczynność nadnerczy) – wyróżnia się:
 - postać przysadkową (nadmierne wytwarzanie ACTH przez przysadkę) zwaną chorobą Cushinga;
 - zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej;
 - zespół ektopowego wydzielania kortykoliberyny;
 - niezależne od ACTH, stanowiące postać nadnerczową nadczynności (pierwotna nadczynność nadnerczy);
- egzogenne – spowodowane przyjmowaniem leków glikokortykosteroidowych.

Zespół Cushinga zależny od ACTH stanowi 80-85% przypadków endogennego ZC, z czego 75-80% to przypadki choroby Cushinga (ACTH pochodzenia przysadkowego), natomiast 15-25% przypadków jest zależne od ektopowego wydzielania ACTH (ACTH pochodzenia pozaprzysadkowego).

Do klasycznych objawów zespołu Cushinga zaliczamy:

- objawy podmiotowe: ból i zawroty głowy; chwiejność emocjonalna: depresja, euforia, stany psychotyczne; osłabienie mięśniowe, niska tolerancja wysiłku; osłabienie potencji u mężczyzn, zaburzenia miesiączkowania u kobiet; skłonność do zakażeń; zwiększone pragnienie, wielomocz; objawy wtórnej niedoczynności tarczycy; zaburzenia widzenia; objawy choroby niedokrwiennej serca; nadmierny apetyt; objawy choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy;
- objawy przedmiotowe: otyłość typu centralnego, z otłuszczeniem tułowia i karku, poduszeczki tłuszczowe (okolice skroni, dołki nadobojczykowe); szczupłe kończyny; „księżycowata”, zaokrąglona twarz z rozszerzeniem naczyń i zaczerwienieniem; ścieńczenie skóry, skłonność do siniaczenia, wybroczyn; zanik mięśni kończyn; nadciśnienie tętnicze; czerwono-sine, szerokie

rozstępny na skórze brzucha, bioder oraz wokół dołów pachowych, łokciowych i podkolanowych.

Nieleczony zespół Cushinga niesie ze sobą bardzo wysokie ryzyko zgonu. Nawet łagodna postać nielezonego ZC zwiększa 4-krotnie umieralność w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych i zakażeń. Po skutecznym zabiegu operacyjnym wiele objawów ZC (w tym nadciśnienie tętnicze i cukrzyca) ustępuje lub ulega złagodzeniu w ciągu 12 miesięcy. Pomimo tego, przez około 5 lat utrzymuje się ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych.

Alternatywne technologie medyczne

W oparciu o odnalezione wytyczne można wskazać, że poza pasyreotydem, w leczeniu zespołu Cushinga stosowane są także inne inhibitory steroidogenezy: ketokonazol, metyrapon, mitotan, etomidat, kabergolina oraz mifepriston. Biorąc pod uwagę charakterystykę populacji docelowej określoną w załączniku do zlecenia MZ oraz odnalezione wytyczne kliniczne i opinię eksperta można stwierdzić, że w ocenianym wskazaniu technologią alternatywną (rozumianą jako aktywne leczenie) dla ocenianej technologii lekowej jest metyrapon.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r. poz. 105), w Polsce nie są refundowane produkty lecznicze we wskazaniu zespół Cushinga.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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. Znanych jest pięć podtypów receptorów somatostatyny u ludzi: *hsst1*, 2, 3, 4 i 5. Podtypy receptorów występują w różnych tkankach w normalnych warunkach fizjologicznych. Analogi somatostatyny wiążą się z receptorami *hsst* z różnym nasileniem. Pasyreotyd wiąże się z dużym powinowactwem i aktywuje cztery z pięciu receptorów *hsst*, zwłaszcza *hsst5*, w komórkach kortykotropowych gruczołaków wytwarzających ACTH, co prowadzi do zahamowania wydzielania ACTH.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Signifor (pasyreotyd) wskazany jest do stosowania w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny;
- choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

Wnioskowane wskazanie – „zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej” nie znajduje odzwierciedlenia we wskazaniach zarejestrowanych dla ocenianego leku.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono 1 opis przypadku:

- Attanasio 2017 – opis przypadku 32-letniego mężczyzny oczekującego na przeszczep serca z powodu idiopatycznej kardiomiopatii. Parametry kliniczne wskazywały na hiperkortyzolizm

zależny od ACTH. Dodatkowo TK przysadki mózgowej było ujemne. Interwencja początkowo polegała na podawaniu 0,3 mg pasyreotydu dwa razy dziennie, zaś później dawka została zwiększona do 0,6 mg.

Skuteczność kliniczna

Opis przypadku Attanasio 2017 wykazał, że przed leczeniem wolny kortyzol w moczu (UFC) wynosił 258 µg/24 godziny i ACTH 125 pg/ml. Po terapii parametry spadły do wartości odpowiednio 30 µg/24h i 52 pg/ml. Zgodnie z wnioskami autorów, pasyreotyd był efektywny u pacjenta zarówno na poziomie klinicznym jak i w normalizacji hiperkortyzolizmu.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z publikacją Attanasio 2017 leczenie było dobrze tolerowane, bez zaburzeń metabolizmu glukozy, parametrów wątroby lub nerek. Po normalizacji metabolizmu kortyzolu pacjent przeszedł udany przeszczep serca.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Signifor, po domięśniowym podaniu leku, zaobserwowano działania niepożądane występujące:

- bardzo często ($\geq 1/10$): zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiperglikemia i cukrzyca; zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, ból brzucha (termin obejmuje ból brzucha i ból w nadbrzuszu); zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: kamica żółciowa; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia (termin obejmuje uczucie zmęczenia i osłabienie),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość; zaburzenia endokrynologiczne: niewydolność nadnerczy (termin obejmuje niewydolność nadnerczy i zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi); zaburzenia metabolizmu i odżywiania: cukrzyca typu 2, zaburzenia tolerancji glukozy, zmniejszony apetyt; zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, zawroty głowy; zaburzenia serca: bradykardia zatokowa (termin obejmuje bradykardię i bradykardię zatokową), wydłużenie odstępu QT; zaburzenia żołądka i jelit: wzdęcia, wymioty; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie pęcherzyka żółciowego (termin obejmuje zapalenie pęcherzyka żółciowego w tym ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego), cholestaza; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, świąd; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (termin obejmuje ból w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, reakcję w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia); nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych: wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenia aktywności lipazy.

Zgodnie z informacją przedstawioną w ChPL Signifor, dane te zostały przedstawione na podstawie badań z postacią domięśniową pasyreotydu stosowaną u pacjentów z akromegalią i chorobą Cushinga.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB), Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) i Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA).

Efektywność technologii alternatywnych

Metyrapon

Poniżej przedstawiono skrótowo wyniki badania Daniel 2015, wykorzystanego w ocenie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, produktu leczniczego Metopirone (metyrapon) we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3) - Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 110/2019.

Publikacja Daniel 2015 opisuje badanie retrospektywne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa działania metyraponu w kontrolowaniu nadmiaru kortyzolu u pacjentów z zespołem Cushinga. Do badania włączono 195 dorosłych pacjentów ze stwierdzonym Zespołem Cushinga (164 otrzymało leczenie metyraponem w monoterapii), w tym 37 z zespołem ektopowego wydzielania ACTH. Średni czas trwania terapii wyniósł 8 miesięcy.

Przedstawione przez autorów publikacji wyniki wykazały spadek wartości kortyzolu w surowicy oraz średniej krzywej dobowej kortyzolu we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów poddanych terapii metyraponem (tj. monoterapia metyraponem, monoterapia przedoperacyjna metyraponem, monoterapia metyraponem jako II linia leczenia, długoterminowa monoterapia metyraponem, terapia skojarzona metyraponem i glikokortykosteroidami). W analizie bezpieczeństwa, odnotowano, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zawroty głowy.

W wytycznych ENDO 2015, odnoszących się do leczenia zespołu Cushinga, wskazano, iż wpływa na kontrolę poziomu kortyzolu u 50-70% pacjentów z zespołem Cushinga.

Zgodnie z ChPL Metopirone, po podaniu leku, zaobserwowano działania niepożądane występujące:

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zawroty głowy, sedacja, ból głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego, nudności, wymioty.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Rozpatrywane wskazanie wykracza poza zapisy rejestracyjne dla leku Signifor. Wobec tego relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie była oceniana przez EMA na etapie rejestracji.

Na pozytywną relację korzyści do ryzyka stosowania wskazują eksperci kliniczni ankietowani przez Agencję.

Ograniczenia analizy

Nie odnaleziono dowodów bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybraną technologią alternatywną, możliwą do zastosowania w analizowanym wskazaniu (metyrapon).

Odnaleziony opis przypadku stanowi doniesienie o niskiej jakości i wiarygodności, zgodnie z hierarchią dowodów naukowych, wobec czego wnioski postawione na tej podstawie powinny traktować się z ostrożnością.

W odnalezionym opisie przypadku stosowane jest inne dawkowanie niż we wniosku. W przytoczonym badaniu dawkowanie to od 0,3 do 0,6 mg pasyreotydu dwa razy dziennie, zaś we wniosku planowane jest podanie 40 mg co 28 dni.

Ponadto istnieje rozbieżność w opisie populacji, dla której są dostępne informacje o efektywności terapii oraz tej określonej zleceniem, zaś efekty terapii mogą się różnić w zależności od postawionego szczegółowego rozpoznania. Odnaleziony opis przypadku nie odpowiada w całości wnioskowanemu wskazaniu. Zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów publikacji nie przeprowadzono diagnostyki pozwalającej na rozróżnienie między gruczolakiem wydzielającym ACTH a ektopowym wydzielaniem ACTH.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z przedstawionym wnioskiem koszt trzymiesięcznej terapii (84 dni) pasyreotydem wynosi [REDAKTOWANE] (3 dawki po 40 mg podawane co 28 dni), tj. [REDAKTOWANE] za jedną dawkę.

Cena netto za jedną dawkę w analizowanym wniosku jest niższa niż przedstawiona w obwieszczeniu MZ urzędowa cena zbytu produkt leczniczego Signifor (pasyreotyd) w dawce 40 mg, który jest aktualnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniu akromegalia. Koszt trzymiesięcznej terapii wynosi [REDAKTOWANE] (koszt 3 dawek po 40 mg), gdyż urzędowa cena zbytu jednej dawki 40 mg wynosi [REDAKTOWANE].

Według danych przedstawionych we wniosku MZ dotyczącym zastosowania Metopironu (metyrapon) w zespole ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej w ramach RDTL (znak pisma PLD.46434.478.2019.3.AK) wartość netto trzymiesięcznej terapii dla jednego pacjenta wynosi [REDAKTOWANE].

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

Według opinii ekspertów liczebność populacji docelowej można określić na „kilkunastu pacjentów łącznie” lub „25-50 pacjentów rocznie”.

Przyjmując założenie, że z terapii skorzystałoby 25-50 pacjentów, koszt jaki płatnik publiczny musiałby ponieść w celu sfinansowania terapii dla tej grupy chorych wynosiłby:

- dla terapii 3-miesięcznej – [REDAKTOWANE];
- dla terapii rocznej – [REDAKTOWANE].

Przedstawione wyżej koszty opierają się na oszacowaniu liczebności populacji dokonanym przez ekspertów. Wobec braku innych źródeł danych, wskazujących na potencjalną liczebność chorych mogących kwalifikować się do ocenianej terapii, należy podkreślić, że wyliczenia mają charakter poglądowy a rzeczywiste koszty płatnika mogą odbiegać od przedstawionych w niniejszym dokumencie.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono cztery opracowania rekomendacje klinicznych dotyczących leczenia zespołu Cushinga:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2019, amerykańskie),
- European Registry on Cushing's Syndrome (ERCUSYN 2018, europejskie),
- Endocrine Society (ES 2015, europejskie),
- Society for the Study of Diabetes/Italian Endocrinological Society (SID/SIE 2016, włoskie).

Wszystkie rekomendacje odnoszą się do leczenia zespołu Cushinga, jednak nie wymieniają stosowania pasyreotydu w leczeniu zespołu Cushinga zależnego od ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej.

Wytyczne u pacjentów z zespołem Cushinga (ZC) zalecają leczenie mające na celu przede wszystkim normalizację poziomu kortyzolu lub aktywności jego receptorów, co pozytywnie wpływa na objawy i powikłania związane z hierkortyzolizmem.

Według wytycznych klinicznych pierwszą linią leczenia zespołu Cushinga jest leczenie operacyjne, natomiast farmakoterapia pełni rolę wspomagającą i w tym schorzeniu stanowi II linię leczenia.

W ramach leczenia farmakologicznego zespołu Cushinga stosuje się ketokonazol, metyrapon, mitotan, etomidat, kabergolinę, pasyreotyd, mifepriston oraz antagoniści dopaminy.

Ponadto wytyczne wskazują, że wybór terapii drugiego rzutu, w tym leczenia farmakologicznego, dwustronnej adrenalectomii i radioterapii powinien być ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.12.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6151.2019.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu zespół Cushinga zależny od ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 8/2020 z dnia 20 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu zespół Cushinga zależny od ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24) oraz opracowania nr OT.422.119.2019 „Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga zależny od ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24)” z dnia 16 stycznia 2020.