



Rekomendacja nr 161/2024

z dnia 27 grudnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację

produktu Emcitate (tyratrykol)

we wskazaniu: zespół Allana-Herndona-Dudleya

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu Emcitate (tyratrykol) we wskazaniu: zespół Allana-Herndona-Dudleya.

Uzasadnienie rekomendacji

Zespół Allana-Herndona-Dudleya (AHDS), to ultraradka choroba przewlekła spowodowana mutacjami w genie kodującym białko transportera hormonu tarczycy MCT8.

Produkt leczniczy Emcitate (tyratrykol) jest lekiem hybrydowym wskazanym w leczeniu obwodowej tyreotoksykozy u pacjentów z niedoborem transportera monokarboksylianowego 8 (MCT8) (zespół Allana-Herndona-Dudleya). Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanego leku uznano najlepszą terapię podtrzymującą (brak jest alternatywnego aktywnego leczenia).

Analiza kliniczna bazuje głównie na wynikach badania jednoramiennego przeprowadzonego u dzieci i dorosłych z AHDS, leczonych tyratrykolem przez okres do 12 miesięcy. U 45/46 pacjentów stężenie trijodotyroniny (T3) w surowicy spadło średnio o 3,15 nmol/l ($p < 0,0001$), co odpowiada zmniejszeniu o 61% względem wartości początkowej. Ponadto odnotowano istotne zmiany w zakresie oceny drugorzędowych punktów końcowych badania, w tym dotyczących masy ciała, obniżenia tętna spoczynkowego lub ciśnienia skurczowego krwi.

Uwzględniając dane Ministra Zdrowia dotyczące importu omawianej technologii oraz wielkość populacji określoną przez eksperta (10 pacjentów) szacuje się, że wpływ na budżet płatnika związany z finansowaniem leku wyniesie ok. 2 mln zł rocznie.

Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące diagnostyki i leczenia genetycznych zaburzeń transportu, metabolizmu i działania hormonów tarczycy (ETA 2024), wskazują, że stosowanie tyratrykolu (TRIAC/tiratricol) jest zalecane w leczeniu pacjentów z AHDS.

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za wystarczające, by uzasadnić wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Emcitate (tyratrykol) w ocenianym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Emcitate (tyratrykol) tabletki 350 µg we wskazaniu: zespół Allana-Herndona-Dudleya.

Problem zdrowotny

Niedobór MCT8, inaczej zespół Allana-Herndona-Dudleya (AHDS), jest ultrarzadką chorobą przewlekłą spowodowaną mutacjami w genie kodującym białko transportera hormonu tarczycy MCT8. Biorąc pod uwagę, że mutacja znajduje się w chromosomie X, schorzenie to występuje niemal wyłącznie u mężczyzn.

Nieprawidłowości w przedostawaniu się hormonów tarczycy do komórek mózgu prowadzą do niepełnosprawności intelektualnej i ruchowej. Jednocześnie dochodzi do gromadzenia się hormonów tarczycy w innych częściach ciała, co może powodować tyreotoksykozę obwodową objawiającą się niską masą ciała, tachykardią i zanikiem mięśni.

Częstość występowania schorzenia nie jest znana, natomiast według danych z literatury w ciągu 15 lat zidentyfikowano ponad 160 osób dotkniętych AHDS.

Według ankietowanego przez Agencję eksperta, zgodnie z danymi pochodzącymi z ośrodków w Polsce, obecna liczba osób z AHDS wynosi 10 i wszyscy to pacjenci pediatriczni (<18 r.ż.).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano najlepszą terapię podtrzymującą (brak jest alternatywnego aktywnego leczenia).

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną Emcitate jest tyratrykol (kwas 3,3',5-trijodotyrooctowy, TRIAC) analog hormonu tarczycy T3.

Produkt jest wskazany w leczeniu obwodowej tyreotoksykozy u pacjentów z niedoborem transportera monokarboksylianowego 8 (MCT8) (zespół Allana-Herndona-Dudleya). Emcitate można stosować u pacjentów w każdym wieku (od urodzenia).

Emcitate to hybrydowy lek dla leku Tétralois, który został dopuszczony do obrotu we Francji od 1974 r. Emcitate zawiera tę samą substancję czynną, ale ma inne wskazanie. W 2017 roku został oznaczony przez EMA jako lek sierocy w leczeniu zespołu Allana-Herndona-Dudleya. Z kolei w grudniu 2024 r. EMA (opinia CHMP) zaleciła przyznanie pozwolenia na dopuszczenie leku Emcitate (tyratrykol) do obrotu w Unii Europejskiej (UE).

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.

W analizie klinicznej uwzględniono wieloośrodkowe, otwarte badanie jednoramienne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tyratrykolu u 46 chorych (dzieci i dorosłych) z niedoborem MCT8. Pierwszorzędowym celem badania było określenie wpływu leczenia na poziom T3 i innych hormonów (T4, FT4, rT3 i TSH) (NCT02060474, Groeneweg 2019).

Włączono ponadto jedno badanie retrospektywne dotyczące leczenia tyratrykolem w warunkach rzeczywistej praktyki, badanie obejmowało dane 67 pacjentów z niedoborem MCT8, z 18 krajów (van Geest 2022).

Jakość badań oceniono odpowiednio przy wykorzystaniu skali NICE i NOS (Groeneweg 2019 – ocena NICE: 7/8, van Geest 2022 – ocena NOS: 9/9 pkt.).

Skuteczność i bezpieczeństwo

Groeneweg 2019

U 45/46 pacjentów stężenie trijodotyroniny (T3) w surowicy spadło do 12. miesiąca leczenia (mediana 13,1 miesiąca [IQR=12,4–13,9]), ze średnim spadkiem o 3,15 nmol/l, (-3,62; -2,68); $p < 0,0001$, co odpowiada zmniejszeniu o 61% (56–66) względem wartości początkowej.

Istotne obniżenie odnotowano również w zakresie stężenia wolnej i całkowitej tyroksyny (T4) w surowicy [średni spadek odpowiednio o 6,1 pmol/l, (-6,8;-5,4) i 31,60 (-35,20; -28,0); $p < 0,0001$] i stężenia TSH w surowicy [średni spadek o 1,89 mU/l, (-2,39;-1,39); $p < 0,0001$].

W badaniu, u pacjentów którzy ukończyli 12-miesięczne leczenie, względem wartości początkowych, zaobserwowano również m.in.:

- zmianę wskaźnika Z wagi do wieku: 0,27 (0,003; 0,50) $p=0,025$;
- niższe tętno spoczynkowe o 9 uderzeń serca na minutę (95% CI: [-16;-2]; $p=0,010$) i średnie tętno niższe o 5 uderzeń na minutę [(-9;-1); $p=0,012$];
- niższe skurczowe ciśnienie krwi średnio o 5 mmHg [(-9;-1); $p=0,01$];
- brak wpływu na rozkurczowe ciśnienie krwi;
- brak zmian w zakresie stężenia całkowitego cholesterolu w surowicy.

Ponadto, odnotowano poprawę w zakresie funkcji motoryki dużej (ang. Gross Motor Function Measure 88), zwłaszcza u pacjentów u których leczenie rozpoczęto przed ukończeniem 4 roku życia.

Większość pacjentów (93%) doświadczyło wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE). Do najczęstszych należały: zapalenie żołądka i jelit (24%), zapalenie nosogardła (24%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20%) i grypa lub choroba grypopodobna (20%).

U 6 (13%) pacjentów odnotowano 7 zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym, co do których podejrzewano, że są związane z leczeniem: u 3 pacjentów wystąpiło przejściowe zwiększenie pocenia i u 3 pacjentów wystąpiła przejściowa drażliwość.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u 38% chorych. U jednego pacjenta (2%) odnotowano AE prowadzące do zgonu (zaburzenie tarczycy o podłożu autoimmunologicznym).

van Geest 2022

U wszystkich 67 pacjentów odnotowano spadek średniego stężenia T3 w surowicy, z 4,58 (SD=1,11) do 1,66 (SD=0,69) nmol/l [MD=2,92 nmol/l; (95% CI: 2,61; 3,23 nmol/l); $p < 0,0001$].

U 60/67 (90%) z 67 pacjentów stężenia T3 znajdowało się poniżej 2,5 nmol/l tj. górnej granicy zakresu docelowego.

U pacjentów leczonych dłużej niż 2 lata stężenie T3 w surowicy po roku leczenia i podczas ostatniej wizyty nie różniły się istotnie, ale były istotnie niższe w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

Wyniki pozostałych punktów końcowych były w większości spójne z oceną wpływu leku na stan pacjentów z niedoborem MCT8, wykazany w głównym badaniu Groeneweg 2019.

Podczas całego okresu leczenia (mediana: 2,2 roku) odnotowano 3 zgony. U 5 z 67 pacjentów stwierdzono następujące AE: zwiększona drażliwość i lęk, zmniejszona senność, wzrost ciśnienia krwi i tachykardia.

ChPL Emcitate

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia lekiem Emcitate były zwiększone pocenie się (7%) i drażliwość (4%). Reakcje te zwykle występują na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Zwykle ustępują w ciągu kilku dni, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane.

Ograniczenia

Analiza bazuje na dwóch badaniach: jednoramiennym i retrospektywnym z niską liczbą włączonych pacjentów. Oceniane punkty końcowe odnosiły się głównie do poziomu hormonów tarczycy. Brak jest danych dotyczących oceny jakości życia pacjentów oraz wpływu leczenia na przeżycie chorych. Ponadto okres obserwacji z badań może nie być wystarczający do określenia wpływu leku na rozwój psychomotoryczny dzieci z AHDS.

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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 PLN/QALY.

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Emcitate wynosi 7 655,57 PLN za opakowanie 60 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 16 maja 2024 r.).

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

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.

Nie dotyczy.

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.

Zgodnie z danymi MZ, w okresie od 1 stycznia 2023 r. do 30 czerwca 2024 r. we wskazaniu AHDS wydano 21 zgód na refundację 244 opakowań produktu leczniczego Emcitate 350 mcg tabl. Dla 6 pacjentów.

We wskazanym okresie koszt finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Emcitate wyniósł 1,87 mln PLN (ok. 1,25 mln PLN/rok).

Uwzględniając dostępne dane, roczny koszt stosowania preparatu u jednego pacjenta oszacowano na 212,9 tys. PLN. Natomiast roczny koszt leczenia populacji docelowej szacuje się na ok. 2,13 mln PLN w pierwszym roku (10 pełnych terapii) oraz 2,34 mln PLN w drugim roku refundacji (11 pełnych terapii).

Powyższe może nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego z uwagi na niepewności wynikające głównie z oszacowań kosztu leczenia, w tym np. sposobu dawkowania leku oraz wielkości populacji docelowej określonej na podstawie opinii eksperta (10 chorych prediabeticznych i jedno nowe rozpoznanie rocznie). Nie uwzględniono kosztów kwalifikacji oraz monitorowania leczenia, a także zmiany masy ciała pacjentów.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

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.

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono jeden dokument dotyczący diagnostyki i leczenia genetycznych zaburzeń transportu, metabolizmu i działania hormonów tarczycy (ETA 2024).

Według uwzględnionych wytycznych w leczeniu pacjentów z AHDS zalecane jest stosowanie tyratrykolu (TRIAC/tiratricol) lub analogów T3 kwasu diiodotyropionowego (DITPA). W przypadku gdy, analogi hormonu tarczycy są niedostępne, sugeruje się rozważenie połączenia lewotyroksyny i leczenia propylotiouracylem (PTU). Zgodnie z zalecaniami wszyscy pacjenci z niedoborem MCT8 powinni pozostawać pod opieką endokrynologa i neurologa. Sugerowane jest także skierowanie do rehabilitantów, ortopedów i/lub fizjoterapeutów.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania tyratrykolu w leczeniu AHDS.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2039.2024.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Emcitate (tyratrykol) we wskazaniu: zespół Allana-Herndona-Dudleya, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 154/2024 z dnia 23 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Emcitate (tiratricol) we wskazaniu: zespół Allana-Herndona-Dudley.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.4211.34.2024 Emcitate (tiratricol) we wskazaniu: zespół Allana-Herndona-Dudleya.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości Stanowisko Rady Przejrzystości nr 154/2024 z dnia 23 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Emcitate (tiratricol) we wskazaniu: zespół Allana-Herndona-Dudley.