



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Androtop (testosteron)

we wskazaniu:

do stosowania u osób dorosłych w ramach
testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie
męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez
objawy kliniczne i badania biochemiczne

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.17.2017

Data ukończenia: 15 listopada 2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Besins Healthcare S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Besins Healthcare S.A. 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 2016 poz.1764) 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: Besins Healthcare S.A.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 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. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	Analiza ekonomiczna
AHO	Hipogonadyzm u osób dorosłych (adult onset hypogonadism)
AKL	Analiza kliniczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMI	Wskaźnik masy ciała (Body Mass Index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGL NFZ	Departament Gospodarki Lekami NFZ
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FSH	Folitropina (ang. follicle-stimulating hormone)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
hCG	Ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. human chorionic gonadotropin)
hMG	Gonadotropina menopauzalna (ang. human menopausal gonadotrophin)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ICD	Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LH	Lutropina (ang. luteinizing hormone)
LOH	Hipogonadyzm późny (late onset hypogonadism)
MD	Różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Iloraz szans (odds ratio)
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
PDD	Stosowana dawka dobowa leku
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PSA	Swoisty antygen sterczowy (ang. prostate-specific antigen)
SERM	Selektywny modulator receptora estrogenowego (ang. Selective Estrogen Receptor Modulators)
SHGB	Białko wiążące hormony płciowe
TRT	Terapia zastępcza testosteronem (ang. testosterone replacement therapy)
TT	Stężenie całkowitego testosteronu w surowicy (ang. total testosterone)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	26
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	27
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	27

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	27
4.3.	Komentarz Agencji	29
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	31
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	31
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	31
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	32
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	33
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	33
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	34
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	35
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	35
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	36
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	36
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	36
5.4.	Komentarz Agencji	39
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	41
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	41
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	41
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	44
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	45
6.4.	Komentarz Agencji	45
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	46
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	47
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	48
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	50
11.	Kluczowe informacje i wnioski	51
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	54
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	55
14.	Źródła.....	56
15.	Załączniki.....	58

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.09.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4604.746.2017.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Androtop (testosteronum), żel, 16,2 mg/g, 1 poj. 88 g, kod EAN 5909991290849
 - Wnioskowane wskazanie:
Do stosowania u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych z analizą racjonalizacyjną
-

Podmiot odpowiedzialny:

Besins Healthcare
Avenue Louise 287
1050 Bruksela
Belgia

Wnioskodawca:

Besins Healthcare
Avenue Louise 287
1050 Bruksela
Belgia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.09.2017, znak PLA.4604.746.2017.PB (data wpływu do AOTMiT 13.09.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Androtop (testosteronum), żel, 16,2 mg/g, 1 poj. 88 g, kod EAN 5909991290849.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.09.2017, znak OT.4350.17.2017.NH.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 6.10.2017 pismem z dnia 5.10.2017.

Analizy po uzupełnieniu w dalszym ciągu nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 6.10.2017, znak OT.4350.17.2017.NH.11. Agencja ponownie wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.10.2017.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Androtop stosowanego w leczeniu hipogonadyzmu męskiego, ██████████, Warszawa, 2017
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Androtop stosowanego w leczeniu hipogonadyzmu męskiego, ██████████, Warszawa, 2017
- Analiza ekonomiczna dla leku Androtop stosowanego w leczeniu hipogonadyzmu męskiego, ██████████, Warszawa, 2017
- Analiza wpływu na system ochrony z analizą racjonalizacyjną dla leku Androtop stosowanego w leczeniu hipogonadyzmu męskiego, ██████████, Warszawa, 2017

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Androtop, żel, 16,2 mg/g, 1 poj. 88 g, kod EAN 5909991290849
Kod ATC	G03BA03
Substancja czynna	Testosteron
Wnioskowane wskazanie	Do stosowania u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.
Dawkowanie	<p>Zalecaną dawkę żelu odpowiadającą dwóm naciśnięciom pompki dozującej (tj. 40,5 mg testosteronu) należy stosować raz na dobę mniej więcej o tej samej porze, najlepiej rano. Dawka dobową powinna zostać skorygowana przez lekarza zależnie od odpowiedzi klinicznej lub wyników badań laboratoryjnych, indywidualnie dla każdego pacjenta, przy czym nie należy przekraczać dawki odpowiadającej czterem naciśnięciom pompki dozującej lub 81 mg testosteronu na dobę. Wiekość dawki koryguje się stopniowo o ilość żelu odpowiadającą jednemu naciśnięciu pompki.</p> <p>Dawkę należy dostosować w oparciu o poranne stężenie testosteronu we krwi oznaczone przed zastosowaniem produktu leczniczego. Stężenie testosteronu we krwi w stanie stacjonarnym zostaje osiągnięte mniej więcej w drugim dniu stosowania produktu leczniczego Androtop. Aby skorygować wiekość dawki testosteronu, oznaczenie stężenia testosteronu we krwi należy wykonać rano przed nałożeniem żelu, po osiągnięciu stanu stacjonarnego. Należy okresowo wykonywać oznaczenie stężenia testosteronu we krwi. Dawkę można zmniejszyć, jeżeli stężenie testosteronu we krwi jest wyższe od pożądanego poziomu. Jeżeli stężenie to będzie małe, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając jednak dawki 81 mg testosteronu (cztery dawki żelu) na dobę.</p> <p>Należy przerwać leczenie, jeżeli przy najniższej dobowej dawce wynoszącej 20,25 mg (1,25 g żelu, co odpowiada jednemu naciśnięciu pompki dozującej) stężenie testosteronu we krwi stale przekracza wartości prawidłowe lub jeżeli nie można osiągnąć prawidłowego stężenia testosteronu we krwi przy zastosowaniu najwyższej dawki wynoszącej 81 mg (5 g żelu, co odpowiada czterem naciśnięciom pompki dozującej).</p>
Droga podania	Przezskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Endogenne androgeny wydzielane przez jądra, w tym testosteron, a także jego główny metabolit dihydrotestosteron (DHT), odpowiadają za rozwój zewnętrznych i wewnętrznych narządów płciowych oraz za zachowanie drugorzędowych cech płciowych (stymulacja porostu włosów, obniżenie głosu, rozwój libido). Androgeny wywierają również ogólny wpływ na anabolizm białek, rozwój mięśni szkieletowych i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w obrębie organizmu oraz odpowiadają za zmniejszenie wydalania azotu, sodu, potasu, chlorków, fosforanów i wody z moczem.</p> <p>Testosteron zmniejsza wydzielanie gonadotropin przez przysadkę.</p> <p>Oddziaływanie testosteronu na niektóre narządy docelowe pojawia się po obwodowej konwersji tego hormonu do estradiolu, który z kolei wiąże się z receptorami estrogenowymi w jądrach komórek docelowych, np. komórek przysadki, komórek tłuszczowych, komórek mózgu, komórek kostnych oraz komórek Leydiga w jądrach.</p>

Źródło: ChPL Androtop

Androtop, żel, 16,2 mg/g, zarejestrowany jest również w opakowaniach zawierających 2, 3 lub 6 pojemników 88 g. Ponadto zarejestrowane w Polsce są Androtop, żel, 50 mg/5 g, 30 sasz. 5 g oraz Androtop, żel, 25 mg/2,5 g, 30 sasz. 2,5 g.

Zgodnie z informacją przedstawioną w AWB Androtop w przypadku objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego Androtop, żel, 50 mg/5 g, 30 sasz. 5 g zostanie wycofany z rynku.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	26.08.2016, URPL
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Do stosowania u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego.

Źródło: ChPL Androtop

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Androtop nie był do tej pory oceniany w Agencji. Trzykrotnie oceniano natomiast produkt leczniczy Undestor Testocaps (testosteron w kapsułkach) we wskazaniach pozarejestracyjnych, tj. w transeksualizmie oraz dwukrotnie w terapii substytucyjnej w opóźnionym dojrzewaniu płciowym przy hipogonadyzmie męskim. W związku z faktem, że drugie z ww. wskazań jest podobne do aktualnie ocenianego poniżej przedstawiono treść odpowiednich stanowisk Rady Przejrzystości.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji

Nr i data wydania	Stanowisko RP
Produkt leczniczy: Undestor Testocaps we wskazaniu: Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyzmie męskim - terapia substytucyjna	
Opinia Rady Przejrzystości nr 274/2014 z dnia 15 września 2014 r.	Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną: testosteronum wyrażoną w opinii nr 315/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyzmie męskim – terapia substytucyjna. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.
Opinia Rady Przejrzystości nr 315/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.	Rada uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: estradiolum + dydrogesteronum oraz testosteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Zastosowanie produktów zawierających estradiolum + dydrogesteronum we wskazaniu hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna, oraz produktów zawierających testosteronum we wskazaniu opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyzmie męskim - terapia substytucyjna znajduje poparcie w rekomendacjach klinicznych oraz wynikach nielicznych badań dotyczących tego zagadnienia. Rada zwraca jednocześnie uwagę, że ustalenie bezpieczeństwa stosowania leków hormonalnych w leczeniu substytucyjnym u osób poniżej 18 roku życia wymaga dalszych badań.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak
--	------

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Do stosowania u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie w pełni pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Androtop.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez ekspertów klinicznych testosteronową terapię zastępczą stosuje się w dwóch grupach pacjentów. Większą z tych grup stanowią pacjenci w średnim i starszym wieku (po 40 roku życia), u których niedobór testosteronu związany jest z wiekiem lub z chorobami współistniejącymi (np. otyłość, cukrzyca). Drugą grupę stanowią młodzi mężczyźni, u których niedobór testosteronu spowodowany jest chorobami wrodzonymi, takimi jak zespół Klinefeltera. Zgodnie z opinią prof. dr hab. Marka Mędrasia, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii, leczenie zespołu Klinefeltera rozpoczyna się w okresie okołopokwitaniowym. Należy jednak pamiętać, że zgodnie z ChPL nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Androtop u osób poniżej 18 roku życia. W przypadku objęcia refundacją wnioskowanego leku będzie on refundowany wyłącznie u dorosłych pacjentów.

Jednocześnie wg wytycznych klinicznych nie należy stosować testosteronowej terapii zastępczej u mężczyzn, którzy chcą zachować płodność.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Androtop, będzie on dostępny w aptece na receptę przy poziomie odpłatności 30%. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskowany lek wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a jednocześnie miesięczny koszt jego stosowania, przy odpłatności 30% dla świadczeniobiorcy, nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Grupa limitowa

Na dzień złożenia wniosku, tj. zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 ze środków publicznych finansowany był jeden preparat testosteronu – Undestor Testocaps (testosteron w kapsułkach).

Wnioskodawca założył, że ze względu na inną drogę podania preparatu Androtop, która w opinii wnioskodawcy wpływa na uzyskiwane efekty zdrowotne utworzona zostanie odrębna grupa limitowa dla wnioskowanego leku. Wyniki analizy klinicznej wykazały, że brak jest badań randomizowanych dowodzących wyższości preparatu Androtop w porównaniu z preparatem Undestor Testocaps w testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, a w ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego wykazano wyższość leku Androtop tylko w jednym z dwóch (ponadto surogatowych) punktów końcowych. W opinii analityków wnioskowanie o wyższej skuteczności żelu nad kapsułkami jest mało wiarygodne i nie uzasadnia utworzenia nowej grupy limitowej dla leku Androtop. Jednak w związku z faktem, że zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2017 preparat Undestor Testocaps od dnia 1 listopada 2017 nie jest już lekiem refundowanym w analizach przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Androtop będzie on finansowany w ramach nowej grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka.

Inne dostępne preparaty testosteronu

Zgodnie z danymi URPL obecnie w Polsce zarejestrowane są następujące preparaty testosteronu w postaci:

- żelu:
 - Androtop

- Testosteronum 25 mg/2,5 g, 30 sasz. 2,5 g;
- Testosteronum 50 mg/5 g 30 sasz. 5 g;
- Testosteronum 16,2 mg/g w opakowaniach: 1 poj. 88 g, 2 poj. 88 g, 3 poj. 88 g, 6 poj. 88 g
- Testim
 - Testosteronum, 50 mg/5g, 7 tub 5 g;
 - Testosteronum, 50 mg/5g, 14 tub 5 g;
 - Testosteronum, 50 mg/5g, 30 tub 5 g;
 - Testosteronum, 50 mg/5g, 90 tub 5 g ;
- Tostran
 - Testosteronum, żel 2%, 1 poj. 60 g;
 - Testosteronum, żel 2%, 2 poj. 60 g;
 - Testosteronum, żel 2%, 3 poj. 60 g;
- roztworu do iniekcji:
 - Omnadren 250 (30 mg testosteroni propionas + 60 mg testosteroni phenylpropionas + 60 mg testosteroni isocaproas + 100 mg testosteroni decanoas/1 ml, w opakowaniu 5 amp. 1 ml);
 - Testosteronum prolongatum Jelfa (100 mg/ml testosteroni enantas, w opakowaniu 5 amp. 1 ml);
 - Nebido w ampułkach (1000 mg/4 ml testosteroni undecanoas, w opakowaniu 1 amp. 5 ml);
 - Nebido w fiolkach (1000 mg/4 ml testosteroni undecanoas, w opakowaniu 1 fiol. 4 ml);
- kapsulek:
 - Undestor Testocaps (40 mg testosteroni undecanoas, 60 kaps.).

Żaden z powyższych preparatów nie jest obecnie objęty refundacją.

Zgodnie z APD wnioskodawcy obliczony na podstawie danych IMS za dane 2016 największy udział w rynku ma preparat Omnadren 250 (ok. 45%), a najmniejszy żel Tostran (0,02%) i Undestor Testocaps (w APD założono, że udział w rynku to 0%, z adnotacją, że rzeczywisty udział roczny wynosi około 2,7% przy czym Undestor Testocaps od lipca 2016 w praktyce nie jest dostępny na rynku, stąd przyjęto, że obecnie pacjenci nie są leczeni tym lekiem).

W poniższej tabeli przedstawiono ceny preparatów uwzględnione w analizie wnioskodawcy na podstawie danych IMS za 2017 rok. Dla pozostałych preparatów zarejestrowanych w Polsce wnioskodawca nie przedstawił cen detalicznych, analitycy również nie odnaleźli tych danych w internetowych bazach danych.

Tabela 6. Ceny detaliczne preparatów testosteronu dostępnych w Polsce na podstawie danych IMS za rok 2017

Preparat	CD [zł]
Androtop 50 mg/5 g 30 sasz. 5 g	
Testim, żel 10 mg/g, 30 tub po 5 g	
Tostran żel 2%, 2 poj. 60 g	
Omnadren 250, roztwór do wstrzykiwań, 5 amp. 1 ml	
Testosteronum prolongatum Jelfa, roztwór do wstrzykiwań, 5 amp. 1 ml	
Nebido, roztwór do wstrzykiwań, 1 amp. 4 ml	
Nebido, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 4 ml	

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Hipogonadyzm męski jest zespołem objawów klinicznych spowodowanych brakiem lub zmniejszeniem syntezy testosteronu. Klasycznie hipogonadyzm dzieli się na:

- pierwotny (hipergonadotropowy, ICD-10: E29 – Zaburzenia czynności jąder), związany z upośledzeniem czynności jąder;

- wtórny (hipogonadotropowy, ICD-10: E23 – Niedoczynność przysadki i inne choroby przysadki), związany z upośledzoną czynnością układu podwzgórzowo-przysadkowego.

Dodatkowo wyróżnia się pojęcie hipogonadyzmu mieszanego (hipogonadyzm związany z wiekiem, ang. *late onset hypogonadism*, LOH), spowodowanego mieszaną dysfunkcją układu przysadka-podwzgórze i gonad. LOH występuje najczęściej u starzejących się mężczyzn, przeważnie otyłych, z towarzyszącym zależnym od wieku obniżeniem poziomu testosteronu.

Wyróżnia się także hipogonadyzm obwodowy, związany z brakiem lub nieprawidłową wrażliwością tkanek docelowych na działanie androgenów.

Etiologia i patogeneza

Przyczyną hipogonadyzmu może być zaburzenie czynności jąder bądź jednego lub kilku poziomów osi podwzgórze-przysadka-gonady.

W przypadku hipogonadyzmu pierwotnego przyczynami mogą być:

- liczbowe, strukturalne i czynnościowe zaburzenia chromosomów płciowych, np. zespół Klinefeltera,
- wrodzony brak jąder (agenezja),
- nabyty zanik jąder (atrofia) ,
- kastracja,
- agenezja komórek Leydiga – zespół Del Castillo.

Z kolei hipogonadyzm wtórny wywołać mogą:

- brak gonadoliberyny – zespół Kallmana,
- nowotwory podwzgórza, przysadki, okolicy skrzyżowania wzrokowego lub przerzutowe,
- zaburzenia naczyniopochodne (udar przysadki lub tętniak tętnicy szyjnej wewnętrznej),
- urazy czaszki i uszkodzenia jatrogenne,
- zmiany zapalne i naciekowe podwzgórza i przysadki,
- zaburzenia wrodzone lub rozwojowe,
- przyczyny idiopatyczne.

Rozpoznawanie

Diagnostyka hipogonadyzmu oparta jest o rozpoznanie objawów przedmiotowych i podmiotowych niedoboru androgenów oraz znacznie obniżonego stężenia testosteronu w surowicy krwi. Badania obejmują:

1. Badania podmiotowe
2. Badania przedmiotowe
 - a. budowy ciała (wskaźnik masy ciała BMI, ang. *body mass index*, stosunek obwodu pasa do obwodu bioder);
 - b. narządów płciowych (rozmiar jąder, budowa prącia i budowa prostaty *per rectum*);
 - c. skóry i owłosienia (owłosienie ciała, występowanie łysienia androgenowego);
 - d. rozmieszczenia tkanki tłuszczowej i rozwoju tkanki mięśniowej;
 - e. gruczołów piersiowych (ginekomastia).
3. Badania hormonalne
 - a. ocena stężeń lutropiny, folitropiny, testosteronu i prolaktyny
4. Próby czynnościowe
 - a. próba z gonadoliberyną (do oceny zdolności wydzielania gonadotropin przez przysadkę);
 - b. próba z ludzką gonadotropiną kosmówkową (do oceny zdolności wydzielania testosteronu przez komórki Leydiga jąder);
 - c. próba z klomifenem (do oceny rezerwy wydzielniczej przysadki w zakresie gonadotropin).
5. Inne badania
 - a. ocena wieku kostnego
 - b. USG jąder i gruczołów piersiowych;
 - c. rezonans magnetyczny okolicy siodła tureckiego (w przypadku podejrzenia patologii w obrębie układu podwzgórzowo-przysadkowego);

- d. badanie seminologiczne;
- e. ocenę gęstości mineralnej kości, morfologii krwi, lipidogramu i gospodarki węglowodanowej

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

W przypadku hipogonadyzmu występującego w okresie przedpokwitaniowym dominują cechy braku lub opóźnionego dojrzewania płciowego. Typowe objawy to małe jądra i prącie, wysoki wzrost (opóźnione kostnienie chrząstek nasadowych), nieprawidłowe proporcje ciała, zmniejszona masa mięśniowa, zwiększona masa tłuszczowa (zwłaszcza w obrębie bioder i brzucha), wysoki tembr głosu, brak łysienia androgenowego, brak owłosienia typu męskiego oraz czasami ginekomastia.

Hipogonadyzm pojawiający się w okresie popokwitaniowym, charakteryzuje się zwykle mniejszą ekspresją objawów związanych z niedoborem testosteronu. Typowymi symptomami są: przerzedzenie owłosienia płciowego, osłabienie libido i dysfunkcje erekcji, oligospermia lub azospermia, rzadko uderzenia gorąca, zmniejszenie napędu psychicznego i skłonność do depresji. Obserwuje się także zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy i siły mięśniowej, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, tendencję do zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz wzrost ryzyka miażdżycy.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

U mężczyzn w średnim wieku częstość występowania biochemicznego hipogonadyzmu wynosi 2,1-12,8%. Wskaźnik rozpowszechnienia obniżonego poziomu testosteronu wraz z objawami hipogonadyzmu u mężczyzn w wieku 40-79 wynosi ok. 2,1-5,7%. Stężenie testosteronu maleje z wiekiem nawet u zdrowych mężczyzn. Hipogonadyzm częściej występuje u starszych mężczyzn z otyłością, schorzeniami towarzyszącymi i złym stanem zdrowia.

Aktualne postępowanie medyczne

Celem terapii jest utrzymanie poziomu testosteronu w zakresie stężenia fizjologicznego, co prowadzi do poprawy jakości życia, funkcjonowania seksualnego, siły mięśni i gęstości kości. W zależności od typu hipogonadyzmu i wieku chorego leczenie zmierza do wyrównania niedoboru testosteronu lub także do indukcji spermatogenezy.

Leczenie testosteronem

Chorych z hipogonadyzmem zarówno pierwotnym, jak i wtórnym, u których nie stymuluje się spermatogenezy, należy leczyć preparatami testosteronu.

Dostępne są poniższe formy preparatów testosteronu :

- preparaty doustne – undekanian testosteronu;
- estry domięśniowe – długodziałające olejowe zawiesiny enantanu, cypionianu, propionianu lub undecylanu testosteronu;
- transdermalne preparaty testosteronu – w postaci plastrów na skórę lub żelu do smarowania;
- podpoliczkowe i podjęzykowe preparaty testosteronu;
- podskórne preparaty testosteronu o przedłużonym działaniu – muszą być wszczepiane co 5–7 miesięcy.

Leczenie gonadotropinami

W terapii zaburzeń spermatogenezy i hipogonadyzmu stosuje się ludzką gonadotropinę kosmówkową (hCG, ang. *chorionic gonadotropin* – odpowiednik ludzkiej lutropiny), natomiast odpowiednikiem folitropiny jest gonadotropina menopauzalna (hMG, ang. *human menopausal gonadotrophin*). Celem stosowania hCG/hMG jest wpływ na komórki Leydiga, których funkcją jest produkcja testosteronu oraz na komórki Sertolego kontrolujące proces spermatogenezy. Leczenia hCG/hMG stanowi terapię z wyboru w hipogonadyzmie wtórnym, w celu pobudzenia spermatogenezy. Brakuje danych o skutkach terapeutycznych oraz działaniach niepożądanych długotrwałej terapii hCG, dlatego nie zaleca się jej rutynowego stosowania w hipogonadyzmie, z wyjątkiem pacjentów, u których ważne jest leczenie niepłodności.

Podawanie testosteronu zmniejsza jego endogenną produkcję na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego w osi podwzgórze–przysadka–gonady. Jeśli hipogonadyzmowi wtórnemu towarzyszy niepłodność, powinno się rozważyć terapię hCG (zwłaszcza u mężczyzn z obniżonym poziomem gonadotropin). Gonadotropina kosmówkowa stymuluje produkcję testosteronu w komórkach Leydiga, a jej zastosowanie powinno być ograniczone do pacjentów z wtórną postacią hipogonadyzmu, jeśli problem płodności ma znaczenie dla pacjenta. W hipogonadyzmie wtórnym stosuje się hCG w skojarzeniu z FSH, w celu stymulacji spermatogenezy i poprawy płodności. Terapia hCG jest droższa niż koszt leczenia testosteronem. Brak wystarczających informacji o terapeutycznych oraz niepożądanych skutkach długotrwałego stosowania hCG,

dlatego nie zaleca się rutynowego stosowania hCG w hipogonadyzmie, z wyjątkiem pacjentów, u których istotne jest leczenie niepłodności.

Źródła: EAU 2016, Rabijewski 2009

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z opinią dr n. med. Michała Rabijewskiego przedstawioną w analizach wnioskodawcy populacja docelowa dla wnioskowanego leku jest trudna do oszacowania, ponieważ nie ma jednej powszechnie akceptowanej dolnej normy stężenia testosteronu całkowitego (waha się od 8 do 12 nmol/l) oraz powszechnie akceptowanych objawów klinicznych niedoboru testosteronu. Z opinii prof. Andrzeja Lewińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii a także z opinii prof. Słowikowskiej-Hilczer, Przewodniczącej sekcji andrologicznej Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego wynika, że hipogonadyzm męski może dotyczyć około 1 mln mężczyzn w Polsce.

Zgodnie z informacją przedstawioną przez dr Rabijewskiego w Polsce testosteronową terapię zastępczą stosuje 5-7% pacjentów kwalifikujących się do leczenia. Oszacowanie to jest bardzo bliskie oszacowaniu dokonaneemu przez Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii – prof. Marka Mędrasia. Jednocześnie populacja pacjentów leczonych testosteronem oszacowana na podstawie danych sprzedażowych IMS (ok. 6,5 tys. osób rocznie) wynosi jedynie około 1% populacji pacjentów z hipogonadyzmem oszacowanej przez prof. Lewińskiego i prof. Słowikowską-Hilczer.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o populacji docelowej uzyskane od ekspertów klinicznych oraz oszacowanie liczby pacjentów na podstawie danych sprzedażowych IMS wnioskodawcy dla wszystkich preparatów zawierających testosteron zarejestrowanych w Polsce.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej według ekspertów klinicznych i obliczona na podstawie danych IMS

Źródło danych	Liczba pacjentów		
	2014	2015	2016
Dane sprzedażowe IMS*	5 691	6 826	6 671
Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. Marek Mędraś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	<i>Przyjmuje się iż około 5% mężczyzn po 50 roku życia wykazuje kliniczne cechy tzw. andropauzy (późny hipogonadyzm męski).</i>	<i>Bd.</i>	<i>Z tej liczby w Polsce tylko niewielki odsetek (5-10%) jest leczonych – w przypadku refundacji leku liczba ta znacznie wzrosłaby - obecnie cena preparatu jest „zaporowa”.</i>
Prof. dr hab. Marek Ruchała Prezes Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego	<i>Ok. 1-2% populacji dorosłych mężczyzn. Odsetek rośnie z wiekiem do ok. 6% populacji mężczyzn w wieku 40-79 lat</i>	<i>Bd.</i>	<i>20-30% mężczyzn z hipogonadyzmem</i>
Prof. dr hab. Jolanta Słowikowska-Hilczer Przewodnicząca sekcji andrologicznej Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego	<i>W krajach europejskich: 40-50 lat - 14%, 50-60 lat - 20%, 60-70 lat - 23%, 70-80 lat - 37%, mężczyzn. W sumie ok. 1 mln mężczyzn w Polsce – Nie znam dokładnych danych.</i>	<i>Nie znam dokładnych danych</i>	<i>Po objęciu refundacją prawdopodobnie co najmniej 50% mężczyzn z hipogonadyzmem zdecydowałoby się na ocenianą technologię</i>
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	<i>800 tys. – 1 mln 200 tys. (w przybliżeniu) mężczyzn w Polsce</i>	<i>Nie dysponuję statystyką zachorowań</i>	<i>Ponad 50% mężczyzn chorych na hipogonadyzm</i>

*Szczegółowe dane sprzedażowe oraz metodologię obliczenia przedstawiono w APD wnioskodawcy na stronie 25.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.10.2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

We wszystkich odnalezionych wytycznych wskazano, że testosteronowa terapia zastępcza jest wskazana u chorych z hipogonadyzmem zarówno pierwotnym, jak i wtórnym, u których nie jest stosowana stymulacja spermatogenezy. Wybór odpowiedniej postaci preparatu testosteronu uzależniony jest od preferencji pacjenta, farmakokinetyki oraz kosztów leczenia. Wytyczne EAU 2016 wskazują, że przy rozpoczęciu terapii zamiast preparatów długodziałających zaleca się krótkodziałające ze względu na możliwość skorygowania terapii lub jej przerwania z powodu działań niepożądanych. W EAU 2016 wspomniano także, że testosteronowa terapia zastępcza u dorosłych pacjentów z hipogonadyzmem powinno się rozpocząć dopiero, gdy odchudzanie, zmiana stylu życia, leczenie chorób współistniejących okazały się bezskuteczne i nadal są obecne główne objawy. Według wytycznych EAU 2016, ENDO 2010, ISSM 2015 oraz ICSM 2015 głównymi zaletami preparatów testosteronu w żelu są łatwość stosowania oraz zapewnienie stabilnego, prawidłowego poziomu testosteronu w surowicy w ciągu całej doby. Główną wadą jest ryzyko przeniesienia na inne osoby.

U mężczyzn z objawami hipogonadyzmu, chcących zachować płodność terapia zastępcza testosteronem (ang. *testosterone replacement therapy*, TRT) jest przeciwwskazana. U tych pacjentów zaleca się poddanie symulacji endogennego wydzielania testosteronu za pomocą SERM (selektywnego modulatora receptora estrogenowego), hCG (ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej), hMG (gonadotropiny menopauzalnej) lub inhibitorów aromatazy.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EAU 2016 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono informację, że wykaz konfliktów interesów autorów wytycznych znajduje się na stronie European Association of Urology (http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/?type=panel) wszyscy autorzy zadeklarowali współpracę z firmami farmaceutycznymi (za wyjątkiem C.B., do którego deklaracji konfliktu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • u mężczyzn z hipogonadyzmem stosujących terapię zastępczą testosteronem (TRT, ang. <i>testosterone replacement therapy</i>) obserwowano korzyści z leczenia, w tym zmniejszenie BMI i obwodu pasa oraz poprawę kontroli glikemii i profilu lipidowego (<i>poziom 2a</i>); • przezskórne preparaty testosteronu (żele oraz plastry) zapewniają stabilny, prawidłowy poziom testosteronu w surowicy w ciągu 24 godzin (podawane codzienne). W przypadku żelu istnieje ryzyko przeniesienia substancji na inną osobę, jeśli nie zostaną podjęte odpowiednie środki ostrożności (<i>brak informacji o poziomie dowodów</i>); • przy rozpoczęciu terapii zamiast preparatów długodziałających zaleca się krótkodziałające ze względu na możliwość skorygowania terapii lub jej przerwania z powodu działań niepożądanych (<i>poziom 3, stopień B</i>); • terapia testosteronem jest przeciwwskazana u nieplodnych pacjentów chcących mieć dzieci, ze względu na możliwe hamowanie spermatogenezy (<i>poziom 1b, stopień A</i>); • leczenie hCG (ludzka gonadotropina kosmówkowa, ang. <i>human chorionic gonadotropin</i>) jest zalecane tylko dla pacjentów z hipogonadyzmem hipogonadotropowym jednocześnie leczonych z powodu niepłodności (<i>poziom 1b, stopień B</i>);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>interesów udało się uzyskać dostępu)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TRT u dorosłych pacjentów z hipogonadyzmem powinno się rozpocząć dopiero, gdy odchudzenie, zmiana stylu życia, leczenie chorób współistniejących okazały się bezskuteczne i nadal są obecne główne objawy (<i>poziom 2, stopień A</i>); • odpowiedź kliniczna na leczenie powinna być oceniona po 3, 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia TRT, a następnie co rok (<i>poziom 4, stopień C</i>). <p><i>Poziomy wiarygodności dowodów:</i></p> <p><i>1a – dowody na podstawie metaanalizy badań z randomizacją;</i></p> <p><i>1b – dowody z co najmniej jednego badania z randomizacją;</i></p> <p><i>2a – dowody z jednego dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną, bez randomizacji;</i></p> <p><i>2b – dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania innego typu, quasi-eksperymentalnego;</i></p> <p><i>3 – dowody z dobrze zaprojektowanego badania nieeksperymentalnego;</i></p> <p><i>4 – dowody z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A – na podstawie badań klinicznych dobrej jakości i spójności, w tym co najmniej jednego badania randomizowanego;</i></p> <p><i>B – na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, jednak bez randomizowanych badań klinicznych;</i></p> <p><i>C – utworzone pomimo braku dobrej jakości badań klinicznych</i></p>
<p>SMSNA 2015 (Ameryka Północna)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> podano informację, że wytyczne przygotowano bez jakiegokolwiek udziału ze strony przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli mężczyźni z objawami podmiotowymi oraz przedmiotowymi hipogonadyzmu (AHO, ang. <i>adult onset hypogonadism</i>), wielokrotnie obniżonym stężeniem całkowitego testosteronu, udokumentowanymi wynikami pomiarów lutotropiny (LH, ang. <i>lutetizing hormone</i>) i folitropiny (FSH, ang. <i>follicle-stimulating hormone</i>) i niewykazujący przeciwskażeń do TRT: <ul style="list-style-type: none"> ○ jeśli nie chcą mieć dzieci, powinni zostać poddani TRT; ○ jeśli chcą zachować płodność, powinni zostać poddani symulacji endogenego wydzielania testosteronu za pomocą selektywnego modulatora receptora estrogenowego (SERM) lub hCG; • na początku terapii pacjenci powinni być monitorowani po 3 oraz po 6 miesiącach, następnie corocznie; • w przypadku braku poprawy po 3-6 miesiącach należy rozważyć odstawienie terapii. <p><u>W wytycznych nie przedstawiono informacji na temat zastosowania preparatów testosteronu w żelu.</u></p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i></p>
<p>ENDO 2010 (międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> podano informację, że wytyczne zostały przygotowane bez finansowania zewnętrznego ze strony firm</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TRT zaleca się u mężczyzn z klasycznymi objawami zespołu niedoboru androgenów w celu indukcji i utrzymania drugorzędowych cech płciowych oraz poprawienia funkcji seksualnych, dobrego samopoczucia i gęstości mineralnej kości; • TRT nie jest zalecane u pacjentów, którzy chcą zachować płodność, a także u mężczyzn z rakiem piersi lub rakiem prostaty oraz w przypadku pacjentów z hematokrytem >50%, nieleczonym ciężkim obturacyjnym bezdechem sennym, z niekontrolowaną lub słabo kontrolowaną niewydolnością serca; • W wytycznych zalecano rozpoczęcie leczenia testosteronem stosując jedną z dostępnych form testosteronu (w tym testosteron w żelu), wybór schematu należy dokonać w oparciu o preferencje pacjenta, farmakokinetykę oraz koszty leczenia; <p>W wytycznych wymieniono następujące zalety terapii testosteronem w żelu: elastyczność dozowania, łatwa aplikacja, dobra tolerancja ze strony powierzchni skóry oraz wady: możliwość przeniesienia preparatu na inne osoby, podrażnienie skóry występujące u części pacjentów, występowanie umiarkowanie wysokiego stężenia dihydrotestosteronu.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ISSAM 2015 (międzynarodowe) Konflikt interesów: podano informację że 4 z 7 autorów otrzymywało wynagrodzenie od firm posiadających w swoim portfolio preparaty testosteronu</p>	<ul style="list-style-type: none"> Jako dolną granicę normy dla prawidłowego poziomu testosteronu wskazano 12,1 nmol/L. W wytycznych podkreślono, że niektórzy mężczyźni mogą wykazywać objawy hipogonadyzmu przy stężeniu testosteronu powyżej zdefiniowanego progu (tj. powyżej 12,2 nmol/L). Na podstawie oceny klinicznej, TRT można zastosować również u mężczyzn ze stężeniem całkowitego testosteronu w surowicy (ang. <i>total testosterone</i>, TT) > 12,2 nmol/L; obecnie dostępne zastępcze preparaty testosteronu (domięśniowe, podskórne, przezskórne, doustne, podpoliczkowe) są bezpieczne oraz skuteczne (<i>poziom 1b, klasa A</i>); TRT jest przeciwwskazane u przypadku mężczyzn z hematokrytem <52% (<i>poziom 3, stopień A</i>), ciężkim i nieleczonym obturacyjnym bezdechem sennym (<i>poziom 3, stopień B</i>) lub ciężka i nieleczona zastoinowa niewydolnością serca (<i>poziom 3, stopień B</i>). <p><i>Poziom dowodów:</i> 1a – dowody na podstawie metaanalizy badań z randomizacją; 1b – dowody z co najmniej jednego badania z randomizacją; 2a – dowody z jednego dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną, bez randomizacji; 2b – dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania innego typu, quasi-eksperymentalnego; 3 – dowody z dobrze zaprojektowanego badania nieeksperymentalnego; 4 – dowody z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> A – na podstawie badań klinicznych dobrej jakości i spójności, w tym co najmniej jednego badania randomizowanego, skierowanego na konkretne zalecenia; B – na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, jednak bez randomizowanych badań klinicznych; C – rekomendacja pomimo braku dobrej jakości badań klinicznych.</p>
<p>ISSM 2015 (międzynarodowe) Konflikt interesów: 11 z 17 autorów zadeklarowało pełną współpracę z firmami farmaceutycznymi</p>	<ul style="list-style-type: none"> preparaty testosteronu są zalecane w farmakologicznym leczeniu niedoboru testosteronu niezależnie od przyczyny (tj. hipogonadyzm pierwotny, wtórny lub mieszany) w przypadku mężczyzn, dla których zachowanie płodności nie jest istotne; w wytycznych zaznaczono, że przezskórne preparaty testosteronu (w tym żel) są łatwe w użyciu, a stosowane codziennie zapewniają utrzymanie fizjologicznego poziomu testosteronu. Wadę stanowi ryzyko przeniesienia na inne osoby; monitorowanie leczenia powinno się odbywać po 3, 6 i 12 miesiącach od jego rozpoczęcia, a następnie co rok. <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i></p>
<p>ICSM 2015 (międzynarodowe) Konflikt interesów: 5 z 10 autorów zadeklarowało współpracę z firmami farmaceutycznymi</p>	<p>Biochemiczna diagnoza niedoboru testosteronu:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie istnieją ogólnie przyjęte dolne granice normalnego stężenia testosteronu; u mężczyzn z objawami niedoboru testosteronu oraz z TT <12 nmol/L lub <350 ng/dL zaleca się stosowanie TRT (<i>poziom 1, stopień C</i>); w przypadku objawów niedoboru testosteronu oraz z TT >12 nmol/L lub >350 ng/dL, można zastosować TRT (<i>poziom 3, stopień B</i>). <p>Wpływ na układ krążenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody naukowe wskazują, że TRT nie przyczynia się do wzrostu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (<i>poziom 2, stopień B</i>); wstępne dane sugerują potencjalny korzystny wpływ TRT na czynności układu krążenia (<i>poziom 2, klasa B</i>). <p>Wpływ na płodność:</p> <ul style="list-style-type: none"> TRT nie należy stosować u mężczyzn, którym zależy na zachowaniu płodności (<i>poziom 2, klasa A</i>); egzogenny testosteron nie powinien być stosowany w grupie mężczyzn, którzy próbują zachować lub zwiększyć swoją płodność, ponieważ może przyczynić się do azoospermii (<i>poziom 2, klasa B</i>); w celu odzyskania spermatogenezy oraz endogennej produkcji testosteronu przez młodych mężczyzn, którzy w przeszłości stosowali sterydy anaboliczne można zastosować hCG i hMG (<i>poziom 3, klasa C</i>). <p>Dostępne postaci preparatów testosteronu:</p> <ul style="list-style-type: none"> aktualnie dostępne preparaty testosteronu (z wyjątkiem preparatów 17-alfa a kilowanych) są bezpieczne i skuteczne (<i>poziom 1, klasa A</i>) <p>Terapie alternatywne dla TRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> SERM może być bezpiecznie stosowane w celu zwiększenia poziomu endogennej testosteronu w przypadku mężczyzn z hipogonadyzmem (<i>poziom 2, klasa B</i>); inhibitory aromatazy mogą przyczynić się do niewielkiej poprawy poziomu endogennej testosteronu u mężczyzn z hipogonadyzmem (<i>poziom 2, klasa B</i>); hipogonadalni pacjenci nie powinni być leczeni długoterminowo inhibitorami aromatazy z powodu ich negatywnego wpływu na stan kości (<i>poziom 3, klasa C</i>);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> w celu zwiększenia poziomu endogennego testosteronu można również wykorzystać hCG (<i>poziom 3, klasa B</i>); hCG można również wykorzystać w celu poprawy spermatogenezy u mężczyzn z zaburzeniami parametrów nasienia (<i>poziom 3, klasa C</i>). <p>Zdarzenia niepożądane i monitorowanie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> okresowa ocena hematologiczna jest wskazana przed rozpoczęciem TRT, po 3, 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia TRT oraz w trakcie zmiany dawki lub zmiany preparatu (<i>poziom 2, klasa B</i>); <p>Testosteron podawany przeskrótnie (w postaci żelu lub plastrów) zapewnia stały poziom testosteronu przez 24 godziny. Wadami są ryzyko przeniesienia na inne osoby oraz możliwe podrażnienia skóry. Zalety to elastyczne dawkowanie i możliwość samodzielnego stosowania. Wskazano na prawdopodobnie większy <i>compliance</i> pacjentów stosujących żel niż plastry (brak informacji o poziomie dowodów i siłę rekomendacji).</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją lub z RCT dobrej jakości; dowody oparte na wynikach badania RCT „niskiej” jakości lub wynikach metaanalizy dobrej jakości badań kohortowych; dowody oparte na wynikach dobrej jakości badań kliniczno-kontrolnych lub wynikach dobrej jakości serii przypadków; dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów naukowych. <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>A – rekomendacja oparta na dowodach 1-go poziomu; B – rekomendacja oparta na dowodach 2/3 poziomu; C – rekomendacja oparta na dowodach 4-go poziomu; D – brak możliwości wydania rekomendacji np. w przypadku gdy dowody są niewystarczające lub sprzeczne.</p>
<p>CMHF 2015 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> 7 z 13 autorów zadeklarowało współpracę z firmami farmaceutycznymi, wszyscy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>TRT jest zalecana u:</p> <ul style="list-style-type: none"> mężczyzn z udokumentowanym zespołem niedoboru testosteronu oraz brakiem przeciwwskazań do TRT (<i>silne zalecenie, wysoka jakość dowodów</i>); mężczyzn z zespołem niedoboru testosteronu oraz stabilną chorobą układu sercowo-naczyniowego (<i>słabe zalecenie; dowody niskiej jakości</i>); mężczyzn z niedoborem testosteronu oraz rakiem prostaty i brakiem aktywnych objawów choroby (<i>słabe zalecenie; dowody niskiej jakości</i>); mężczyzn z zespołem niedoboru testosteronu oraz łagodnymi lub umiarkowanymi objawami przerostu prostaty (<i>słabe zalecenie; dowody niskiej jakości</i>); <p>TRT nie jest zalecana:</p> <ul style="list-style-type: none"> mężczyznom z rakiem prostaty (<i>silne zalecenie, dowody średniej do wysokiej jakości</i>); mężczyznom z historią raka piersi (<i>słabe zalecenie, dowody średniej jakości</i>); mężczyznom chcącym zachować płodność (<i>silne zalecenie, wysoka jakość dowodów</i>). <p>U mężczyzn z objawami zespołu niedoboru testosteronu, ale jego poziomem w granicach normy, zaleca się podjęcie próbnej TRT (<i>słabe zalecenie, dowody bardzo niskiej jakości</i>).</p> <p>W wytycznych wymieniono testosteron w żelu jako dostępną formę TRT, bez wskazania dodatkowych informacji na temat zaleceń do stosowania produktu.</p> <p><i>Klasyfikacja rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>siła zaleceń (słabe lub silne) opiera się na jakości dowodów potwierdzających poziom niepewności pomiędzy pożądanymi i niepożądanymi efektami klinicznymi lub niezawodności diagnostycznej oraz preferencjach terapeutycznych;</i> <i>silne zalecenia oznaczone są sformułowaniem „zalecamy”, natomiast słabe „sugerujemy”;</i> <i>jakość dowodów oparto na ocenie prawdopodobieństwa, że dodatkowe badania mogą przyczynić się do modyfikacji rekomendacji. Wyróżniono dowody o bardzo niskiej, niskiej, umiarkowanej lub wysokiej jakości.</i>
<p>SIE 2014 (Włochy)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> wszyscy autorzy zadeklarowali brak konfliktów interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> TRT zaleca się u przypadku mężczyzn z poziomem testosteronu < 8 nmol/L w celu poprawy cech fizycznych oraz sprawności seksualnej; TRT jest sugerowaną terapią w przypadku pacjentów z poziomem testosteronu < 12 nmol/L w celu poprawy kontroli glikemii, profilu lipidowego, funkcji seksualnych, gęstości mineralnej kości, masy mięśniowej i objawów depresyjnych, przy wykluczeniu głównych przeciwwskazań; TRT nie jest rekomendowana u mężczyzn z rakiem prostaty, niestabilnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego lub podwyższonym hematokrytem.

Skróty: AHO – hipogonadyzm u osób dorosłych (ang. adult onset hypogonadism); hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. human chorionic gonadotropin); hMG – gonadotropina menopauzalna (ang. human menopausal gonadotrophin); FSH – (ang. follicle-stimulating hormone), LH – lutropina (ang. luteinizing hormone) SERM – selektywny modulator receptora estrogenowego (ang. Selective Estrogen

Receptor Modulators); TRT – terapia zastępcza testosteronem (ang. testosterone replacement therapy); TT – stężenie całkowitego testosteronu w surowicy (ang. total testosterone).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja otrzymała opinię od 4 ekspertów dotyczącą stosowania produktu leczniczego Androtop (testosteron) w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Wszyscy eksperci wskazują, że najczęściej stosowaną technologią w hipogonadyzmie męskim jest testosteron w postaci roztworu do wstrzykiwań domięśniowych. Jednocześnie jako najtańszą stosowaną w ocenianym wskazaniu technologię eksperci wskazują enantan testosteronu (produkt leczniczy Testosteronum Prolongatum Jelfa, roztwór do wstrzykiwań). Jeden z ekspertów jako technologię alternatywną do testosteronu wskazał dodatkowo antyestrogeny.

Zdaniem ekspertów klinicznych testosteron podawany domięśniowo i przezskórnie mają podobną skuteczność. Prof. Słowikowska-Hilczer i prof. Lewiński w przesłanej opinii zwrócili uwagę, że żel będzie szczególnie wskazany w przypadku pacjentów, którzy nie tolerują częstych wstrzykiwań lub mają trudność z zastrzykami (np. w związku z koniecznością dotarcia do punktów pielęgniarskich, jak np. osoby starsze lub bardzo młode). Ponadto testosteron w żelu jest szczególnie wskazany u osób rozpoczynających testosteronową terapię zastępczą w związku z łatwością odstawienia leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Prof. Ruchała zwrócił jednak uwagę, że w przypadku testosteronu w żelu istnieje zagrożenie przedawkowania lub przyjmowania zbyt małych dawek leku w związku z niestarannością pacjenta.

W opinii ekspertów żel nie będzie wskazany u pacjentów, którzy wymagają dużych dawek testosteronu lub mają rozległe zmiany skórne.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. Marek Mędraś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Marek Ruchała Prezes Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego	Prof. dr hab. Jolanta Słowikowska-Hilczer Przewodnicząca sekcji andrologicznej Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne			
<p><i>Stosowanie hormonalnej terapii testosteronowej w przypadkach LOH wpływa korzystnie na stan psychiczny i somatyczny leczonych. Jest to uznane postępowanie na świecie (oczywiście należy przestrzegać wskazań i przeciwwskazań). Leczenie tego typu winno być monitorowane poprzez wykonywanie odpowiednich oznaczeń hormonalnych.</i></p> <p><i>Androtop jest dobrym preparatem (pod względem farmakokinetycznym i klinicznym) do leczenia stosunkowo niewielkich niedoborów testosteronu. Nadaje się w pełni do terapii tzw. późnego hipogonadyzmu męskiego, o ile istnieją wskazania tj. odpowiedni obraz kliniczny i potwierdzone obniżone stężenie testosteronu całkowitego i ewentualnie wolnego. [...] Może być także zastosowany do terapii Zespołu Klinefeltera, które to leczenie winno być rozpoczynane już w okresie okołopokwitaniowym.</i></p> <p><i>Poza omawianymi wskazaniami może być stosowany (co jest w pełni racjonalne i uzasadnione klinicznie) w niektórych postaciach hipogonadyzmu pierwotnego i podwzgórzowo-przysadkowego (subpopulacje).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Preparat doustny, • Preparat w iniekcji domięśniowej do podawania co 2-3 tygodnie, • Preparat w iniekcji domięśniowej do podawania co 4 tygodnie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enantan testosteronu domięśniowo • Fenylopropionian +propionian +dekanonian +izokapronian testosteronu domięśniowo, • Undecylenian testosteronu domięśniowo, • Testosteron żel 	<ul style="list-style-type: none"> • Enantan testosteronu domięśniowo • Fenylopropionian +propionian +dekanonian +izokapronian testosteronu domięśniowo, • Undecylenian testosteronu domięśniowo, • Testosteron żel

Prof. dr hab. Marek Mędraś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Marek Ruchała Prezes Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego	Prof. dr hab. Jolanta Słowikowska-Hilczer Przewodnicząca sekcji andrologicznej Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
<i>Androtop w terapii andropauzy z klinicznego punktu widzenia wydaje się być preparatem bardzo dobrym, choć (najczęściej z powodu ceny) bywa zastępowany lekami domięśniowymi czy np. antyestrogenami.</i>			
Odsetek pacjentów stosujących - aktualnie			
Bd.	<ul style="list-style-type: none"> • Preparat doustny – poniżej 10%, • Preparat w iniekcji domięśniowej do podawania co 2-3 tygodnie – 50%, • Preparat w iniekcji domięśniowej do podawania co 4 tygodnie – 45%. 	Nie znam dokładnych danych	Nie znam dokładnych danych
Odsetek pacjentów stosujących – w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Bd.	<ul style="list-style-type: none"> • Preparat doustny – poniżej 10%, • Preparat w iniekcji domięśniowej do podawania co 2-3 tygodnie – 35%, • Preparat w iniekcji domięśniowej do podawania co 4 tygodnie – 30%. 	Nie znam dokładnych danych	Nie znam dokładnych danych
Technologia najtańsza			
Bd.	Preparat w iniekcji domięśniowej do podawania co 4 tygodnie	Enantan testosteronu domięśniowo	Enantan testosteronu domięśniowo
Technologia najskuteczniejsza			
Bd.	Preparat w iniekcji domięśniowej do podawania co 2-3 tygodnie	Skuteczność podobna	Nie znam ostatnich badań porównujących skuteczność, prawdopodobnie skuteczność podobna
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne			
Bd.	<ul style="list-style-type: none"> • Preparat doustny – preparat droższy, jego zastosowanie wiąże się z większym ryzykiem działań ubocznych. Aktualnie brak dostępności na rynku, • Preparat w iniekcji domięśniowej do podawania co 2-3 tygodnie – w miarę stabilny sposób zapewnia właściwe stężenie testosteronu we krwi pacjenta, • Preparat w iniekcji domięśniowej do podawania co 4 tygodnie – najtańszy preparat w przeliczeniu na terapię miesięczną 	Dohle i wsp. Postępy Andrologii Online, 2015, 2 (2), 26-45	Tajar i wsp., J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:1810-1818.

Skróty: Bd. – brak danych, LOH – hipogonadyzm późny (ang., *late onset hypogonadism*)

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

(Dz Urz. Min. Zdr. z 2017 r., poz. 105), obecnie we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce nie jest finansowany żaden produkt leczniczy.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Androtop (testosteron) we wnioskowanym wskazaniu wskazał produkt leczniczy Undestor Testocaps (testosteron w kapsułkach).

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Testosteron w kapsułkach (Undestor Testocaps)	<ul style="list-style-type: none"> Undestor Testocaps zarejestrowany jest w Europie we wnioskowanym wskazaniu (Testosteronowa terapia zastępcza w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu jest potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne); Undestor Testocaps zgodnie z obwieszczeniem MZ z 27.06.2017 jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania. 	Zgodnie z Wytycznymi HTA testosteron w kapsułkach nie jest właściwym komparatorem dla wnioskowanej technologii. Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono poniżej.

Komentarz Agencji

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji musi być w pierwszej kolejności aktualna praktyka medyczna, która najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez ocenianą technologię. W związku z faktem, że od lipca 2016 roku produkt leczniczy Undestor Testocaps nie jest dostępny na rynku (co wynika z danych refundacyjnych DGL, danych sprzedażowych IMS, a także założeń BIA wnioskodawcy) nie może on stanowić głównego komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej. Na uwagę zasługuje również fakt, że tylko jeden spośród czterech ekspertów, wymienił testosteron w postaci doustnej jako technologię stosowaną w ocenianym wskazaniu zaznaczając przy tym, że jest to najrzadziej stosowana technologia, aktualnie niedostępna na rynku.

W toku weryfikacji analiz wnioskodawca został dodatkowo poinformowany, że z informacji uzyskanych od MSD Polska Sp. z o.o., podmiotu odpowiedzialnego dla leku Undestor Testocaps wynika, że od dnia 1 listopada 2017 roku Minister Zdrowia odstąpi od refundacji produktu leczniczego Undestor Testocaps, kaps., 40mg, 60 szt., EAN 5909990665082. Znalazło to potwierdzenie w najnowszym obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017, zgodnie z którym testosteron nie jest obecnie refundowany.

Chociaż na dzień złożenia wniosku Undestor Testocaps był jedyną refundowaną technologią alternatywną dla leku Androtop, to nie był on w rzeczywistości dostępny dla pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Z danych IMS przekazanych przez wnioskodawcę wynika, że stan taki utrzymywał się od lipca 2016 roku. W opinii Agencji wnioskodawca powinien przedstawić porównanie z testosteronem w postaci roztworu do wstrzykiwań, który stanowi obecnie (a także stanowił na dzień złożenia wniosku) główną alternatywę dla wnioskowanego leku. Ponadto wnioskodawca powinien przedstawić porównanie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi testosteron w żelu.

Wnioskodawca został dwukrotnie poinformowany o wyborze złego komparatora, a tym samym niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku z wymaganiami względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388). W związku z faktem, że na dzień złożenia wniosku testosteron w kapsułkach był formalnie refundowany wnioskodawca odmówił przeprowadzenia porównania z właściwym w ocenie Agencji komparatorem.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania testosteronu w żelu 1,62% (Androtop) w leczeniu dorosłych pacjentów w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne w porównaniu do doustnej postaci testosteronu tj. testosteronu w kapsułkach (undekanian testosteronu).

Poniżej przedstawiono tabelę przedstawiającą zestawienie kryteriów włączenia i wyłączenia z przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośle osoby z hipogonadyzmem męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.	<ul style="list-style-type: none"> Zdrowi pacjenci; Badanie przeprowadzone w grupie kobiet; W przypadku badań dotyczących undekanianu testosteronu w zakresie populacji zastosowano dodatkowe kryterium: wyjściowe stężenie testosteronu w grupie pacjentów włączonych do badania <12 nmol/l (<346 ng/dl). 	Populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Nie uzasadniono dlaczego wykluczono badania dla undekanianu testosteronu, w których wyjściowe stężenie testosteronu w grupie pacjentów włączonych do badania było <12 nmol/l.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Testosteron w żelu 1,62%, dawkowany zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Androtop tj. zalecana dawka dobową żelu wynosi 2,5 g (40,5 mg testosteronu). Możliwość korekcji dawki dobowej. Maksymalna dawka dobową wynosi 5 g (81 mg testosteronu). 	Niewłaściwa interwencji, testosteron w żelu o innej koncentracji tj. testosteron 1% lub 2%.	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Testosteron w kapsułkach (undekanian testosteronu), rozpuszczony w oleju rycynowym i gl kolu propylenowym dawkowany zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Undestor tj. wymagana dawka początkowa to 120 do 160 mg na dobę przez 2 do 3 tygodni. Następnie dawka podtrzymująca (40 do 120 mg na dobę) zależna od odpowiedzi klinicznej otrzymanej podczas pierwszych tygodni terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> Niewłaściwa interwencja, undekanian testosteronu długodziałający, stosowany domięśniowo; Niewłaściwe formy undekanianu testosteronu tj. starsze formy undekanianu testosteronu (undekanian rozpuszczony w kwasie olejowym) bądź nowsze formy undekanianianu testosteronu (np. undekanianu testosteronu wytwarzany z wykorzystaniem nowego samoemulgującego systemu). 	Zgodnie z Wytycznymi HTA testosteron w kapsułkach nie stanowi właściwego komparatora dla wnioskowanej technologii. Szczegółowe uwagi do komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6. AWA.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, u których osiągnięto poziom testosteronu mieszczący się w ramach prawidłowego zakresu; odsetek pacjentów z maksymalnym stężeniem testosteronu w surowicy; wyniki badań hormonalnych [pomiar stężenia testosteronu, estradiolu, SHGB (białko wiążące hormony płciowe), lutropiny (LH), folitropiny (FSH)]; pomiary stężenia wybranych markerów stanu zapalnego oraz ryzyka sercowo-naczyniowego; pomiar stężenia markerów metabolizmu kostnego. <p><u>Bezpieczeństwo leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane 	Publikacje, w których nie analizowano żadnego z wymienionych punktów końcowych.	Analizowano wyłącznie surogatowe punkty końcowe. Pominięto istotne klinicznie punkty końcowe dot. jakości życia pacjentów.
Typ badań	Badania randomizowane, z grupą kontrolną	<ul style="list-style-type: none"> badanie nierandomizowane, bez grupy kontrolnej;* opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania badania poglądowe abstrakty konferencyjne, które nie zostały przedstawione w formie pełnej publikacji 	-

Skróty: SHGB - białko wiążące hormony płciowe, LH - lutropiny, FSH - folitropiny, DDD – dobową dawkę leku

*Wyjątek stanowią badania dla ocenianej interwencji – testosteronu w żelu 1,62%. W przypadku testosteronu w żelu 1,62% w ramach niniejszej analizy uwzględniano również badania jednoramienne w celu przeprowadzenia poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

Komentarz Agencji

Analizę kliniczną przeprowadzono w porównaniu do niewłaściwie wybranego komparatora. Szczegółowe uwagi do komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6. AWA. Pomimo dwukrotnego wezwania do uzupełnienia analizy wnioskodawca nie przedstawił porównania z testosteronem w postaci roztworu do wstrzykiwań, przez co analizy nie spełniają wymagań minimalnych jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją. W związku z tym poniżej przedstawiono jedynie skrótowo informacje z AKL wnioskodawcy.

Warto również zwrócić uwagę na fakt, że AKL wnioskodawcy opiera się wyłącznie na analizie surogatowych punktów końcowych. Zgodnie z opiniami ekspertów wnioskowanie o skuteczności testosteronu wyłącznie na podstawie wyników badań hormonalnych nie jest wystraszające. Należy również wykonywać badania laboratoryjne i obrazowe (np. gęstości mineralnej kości, hematokrytu) oraz monitorować objawy kliniczne takie jak poprawę jakości życia i samopoczucia, zwiększenie energii życiowej, wydolności fizycznej, libido, sprawności seksualnej, zmniejszenie masy tłuszczowej, zwiększenie masy mięśniowej. Punkty dotyczące jakości życia nie zostały uwzględnione w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania baz MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz the Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 6 marca 2017.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone nieprawidłowo w zakresie uwzględnionego komparatora, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.09.2017, znak OT.4350.17.2017.NH.4 oraz pismem z dnia 6.10.2017, znak OT.4350.17.2017.NH.11.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W związku z nieodnalezieniem badań porównujących testosteron w żelu z testosteronem w postaci doustnej przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator – placebo. Do analizy włączono:

- 3 badania RCT porównujące testosteron 1,62% w żelu vs PLC (Kaufman 2011, ZA-303 i ZA-304),
- 4 badania RCT porównujące undekanian testosteronu w postaci kapsułek vs PLC (Cavallini 2004, Emmelot-Vonk 2008, Aversa 2010, Zhang 2012)

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W związku z faktem, że AKL wnioskodawcy nie spełnia wymagań minimalnych odstąpiono od przedstawienia charakterystyki badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W związku z faktem, że AKL wnioskodawcy nie spełnia wymagań minimalnych odstąpiono od oceny jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W związku z faktem, że AKL wnioskodawcy nie spełnia wymagań minimalnych odstąpiono od oceny syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Spośród punktów końcowych analizowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe tylko dla dwóch punktów końcowych, tj. dla poziomu testosteronu na koniec badania oraz dla średniej zmiany stężenia testosteronu względem wartości wyjściowej.

Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Przeżycie

Nie przeprowadzono wyników dla punktów końcowych związanych z przeżyciem.

Jakość życia

Nie przeprowadzono wyników dla punktów końcowych związanych z jakością życia.

Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

Nie przeprowadzono wyników dla punktów końcowych związanych z przebiegiem choroby.

Surogatowe punkty końcowe

Poziom testosteronu

Wyniki analizy wskazują, że spośród dwóch analizowanych punktów końcowych jedynie średnia zmiana stężenia testosteronu względem wartości wyjściowej była istotnie statystycznie większa w grupie testosteronu w żelu niż w grupie undekanianu testosteronu. Poziom testosteronu na koniec badania nie różnił się w sposób istotny statystycznie w obu grupach.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – poziom testosteronu

Punkt końcowy	Okres obserwacji [msc.]	MD (95% CI), p		
		Testosteron żel 1,62% vs PLC**	Undekanian testosteronu vs PLC	Testosteron żel 1,62% vs undekanian testosteronu**
Poziom testosteronu na koniec badania [nd/dl]	6*	176,44 (127,37; 225,52) p<0,001	43,91 (-111,52; 199,33) p=0,58**	132,53 (-30,46; 295,52) p=0,111
Średnia zmiana stężenia testosteronu względem wartości wyjściowej [nd/dl]	6	223,40 (119,35; 327,45) p<0,001	-92,22 (-121,04; -63,40)***	315,22 (207,25; 423,19) p<0,001

*W dwóch z trzech badań uwzględnionych w metaanalizie dla porównania Testosteron żel 1,62% vs PLC czas obserwacji wynosił ok. 3,7 miesiąca (112 dni)

**Obliczenia własne Agencji

***Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń ze względu na brak danych o odchyleniu standardowym. Podana wartość pochodzi z publikacji Emmelot-Vonk 2008. Wynik taki oznacza, że po 6 miesiącach leczenia poziom testosteronu w grupie undekanianu testosteronu nie zmienił się, natomiast w grupie placebo nieznacznie wzrósł

Skuteczność praktyczna

Pacjenci, którzy ukończyli 182-dniową podwójnie zaślepioną fazę badania Kaufman 2011, zostali włączeni do jego kontynuacji, czyli badania Kaufman 2012, podczas którego wszyscy stosowali już terapię testosteronem w żelu. Jego celem było zbadanie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa testosteronu 1,62% w żelu. Czas obserwacji wynosił 6 miesięcy (182 dni). Głównym badanym punktem końcowym był odsetek pacjentów ze średnim poziomem testosteronu we krwi mieszczącym się w normie w 364 dniu badania. Łącznie w drugiej, otwartej fazie wzięło udział 191 pacjentów (163 pacjentów, którzy wcześniej stosowali testosteron w żelu i 28 pacjentów, którzy stosowali placebo). Przyjmowali oni testosteron w czterech dawkach: 1,25 g, 2,5 g, 3,75 g i 5 g.

Spośród 191 pacjentów, 78,4% wcześniej leczonych testosteronem oraz 69,2% pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali placebo, miało poziom testosteronu mieszczący się w prawidłowym zakresie w 266 dniu badania. Natomiast w 364 dniu prawidłowy poziom testosteronu osiągnęło 77,9% przyjmujących testosteron oraz 87% stosujących placebo w trakcie zaślepionej fazy.

Zarówno wg wyników z dnia 266 jak i 364 badania żaden pacjent otwartej fazy badania Kaufman 2012 nie przekroczył górnej granicy stężenia testosteronu we krwi. Średnie maksymalne stężenie testosteronu we krwi dla wszystkich pacjentów wyniosło 689 ng/dl w 266 dniu oraz 698 ng/dl w 364 dniu.

Średnie dobowe stężenie testosteronu w dniu 266 w przypadku pacjentów wcześniej leczonych placebo mieściło się w normalnym zakresie, z wyjątkiem drugiej godziny dla grupy przyjmującej testosteron w żelu w dawce 1,25 g i 12 godziny dla dawki 5,0 g. Natomiast w przypadku pacjentów kontynuujących terapię testosteronem średnie dobowe stężenie mieściło się w normie dla wszystkich analizowanych dawek.

W normie utrzymywało się również średnie stężenie estradiolu i dihydrosteronu dla obu grup, za wyjątkiem grupy leczonej wcześniej placebo i otrzymującej w trakcie otwartej fazy 3,75 g dawkę testosteronu, w której w 266 i 364 dniu stężenie dihydrosteronu przekroczyło górną granicę normy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgony

W badaniach nie raportowano zgonów.

Zdarzenia niepożądane

W związku z dużą heterogenicznością badań odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego bezpieczeństwa testosteronu w żelu z undekanianem testosteronu. Poniżej przedstawiono jedynie zestawienie zdarzeń niepożądanych dla testosteronu w żelu i dla undekanianu testosteronu, które były raportowane w badaniach Kaufman 2011 i Emmelot-Vonk 2008.

Tabela 13. Analiza bezpieczeństwa: testosteron w żelu 1,62% vs undekanian testosteronu

Rodzaj analizowanego zdarzenia	Testosteron w żelu 1,62% n/N (%)*	Undekanian testosteronu n/N (%)**
Poważne zdarzenia niepożądane	5/234 (2,1)	5/113 (4,4)

Rodzaj analizowanego zdarzenia	Testosteron w żelu 1,62% n/N (%)*	Undekanian testosteronu n/N (%)**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	25/234 (10,7)	11/113 (9,7)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5/234 (2,1)	10/104 (9,6)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	20/234 (8,5)	11/104 (10,6)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	16/234 (6,8)	7/104 (6,7)
Podwyższone PSA	23/234 (9,8)	3/113 (2,7)
Zmiana PSA w stosunku do wartości wyjściowej	Wzrost o 0,1 ng/ml	Brak zmiany

Skróty: PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. prostate-specific antigen)

*W przypadku badania Kaufman 2011 zdarzenia niepożądane raportowano w postaci liczby osób, u których wystąpiło dane zdarzenie. Przyjęte kryterium dla podwyższonego PSA: PSA >4,0 ng/ml i/lub wzrost PSA w stosunku do wartości wyjściowej >0,75 ng/ml

**W przypadku badania Emmelot-Vonk 2008 poważne zdarzenia niepożądane, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej raportowano w postaci liczby zdarzeń, która wystąpiła w trakcie trwania badania. Przyjęte kryterium dla podwyższonego PSA: PSA >4,0 ng/ml i/lub wzrost PSA w stosunku do wartości wyjściowej >1,4 ng/ml.

Oprócz dwóch ww. badań wnioskodawca włączył do analizy również cztery inne badania dotyczące bezpieczeństwa testosteronu w rzeczywistej praktyce klinicznej.

W randomizowanym badaniu typu *crossover* Miller 2011, oceniano farmakokinetykę i bezpieczeństwo testosteronu w żelu 1,62% w zależności od miejsca jego aplikacji. Czas badania wynosił łącznie 36 dni, a w badaniu wzięło udział 36 pacjentów. Łącznie 4 pacjentów nie ukończyło badania, w tym jeden z powodu działań niepożądanych, dwóch z powodu zbyt wysokiego poziomu testosteronu oraz jeden, który wycofał zgodę udziału w badaniu. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były sucha skóra oraz otarcia skóry.

W randomizowanym badaniu Kaufman 2012, w którym średni czas ekspozycji na testosteron w żelu 1,62% wyniósł 319,7 dni, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia górnych dróg oddechowych, podwyższona wartość PSA i zapalenia nosogardzieli. Podwyższone PSA było zdarzeniem niepożądanym, które najczęściej (11 osób) przyczyniło się do przerwania leczenia.

W ramach randomizowanego badania typu *crossover* Stahlman 2012, badano wpływ mycia miejsc aplikacji testosteronu w żelu 1,62% na jego profil bezpieczeństwa i farmakokinetykę. W badaniu wzięło udział 24 dorosłych mężczyzn cierpiących na hipogonadyzm, którzy do tej pory nie stosowali zastępczej terapii androgenowej lub przeszli etap odstawienia leków (*washout period*). 7 pacjentów nie ukończyło badania, a najczęściej raportowanymi w trakcie leczenia zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy i wysypka.

W publikacji Morgentaler 2014 analizowano zmiany wartości swoistego antygenu sterczowego PSA wśród pacjentów stosujących testosteron w żelu w ramach badania Kaufman 2011. Spośród 234 pacjentów 17 przerwało badanie z powodu wzrostu poziomu PSA. Średni wiek tych 17 chorych był istotnie statystycznie wyższy (59,8 vs 52,7), oraz mieli oni niższy wyjściowy poziom testosteronu (195 ng/dl vs 250 ng/dl) niż pacjenci, którzy ukończyli badanie.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Androtop:

Działaniami niepożądanymi występującymi najczęściej są zaburzenia psychiczne i reakcje skórne ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Do działań niepożądanych występujących niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) należą: złośliwe nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, zapalenie żył, biegunka, rozdęcie brzucha, ból w jamie ustnej, ginekomastia, zaburzenia sutka, ból jąder, zwiększona częstotliwość erekcji i obrzęk ciastowaty.

Ponadto, ze względu na zawartość alkoholu w produkcie leczniczym jego częste nakładanie na skórę może powodować podrażnienia i suchość skóry. Działania niepożądane, które zgłaszano często po uzyskaniu dopuszczenia do obrotu dla produktów zawierających testosteron to zwiększony hematokryt, zwiększenie liczby krwinek czerwonych, zwiększone stężenie hemoglobiny.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Androtop:

Preparatu Androtop nie należy stosować w przypadku: rozpoznania lub podejrzenia raka gruczołu krokowego lub raka sutka, jeśli pacjent ma uczulenie na testosteron lub którykolwiek składnik substancji pomocniczych. Powinien być stosowany wyłącznie u mężczyzn ze zdiagnozowanym hipogonadyzmem, pod warunkiem wykluczenia przed rozpoczęciem leczenia innej etiologii stwierdzanych objawów.

Produkt leczniczy Androtop należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, padaczką, migreną, ciężką niewydolnością serca, wątroby lub nerek. W przypadku zaobserwowanych powikłań w postaci obrzęków należy natychmiast przerwać leczenie. Ostrożność również należy zachować u pacjentów z chorobą nowotworową, u których występuje podwyższone ryzyko hiperkalcemii ze względu na przerzuty do kości.

Testosteron może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, w związku z czym Androtop należy stosować z zachowaniem ostrożności u mężczyzn z nadciśnieniem. Należy monitorować stężenie testosteronu na początku i regularnie podczas leczenia. Jeżeli u pacjenta pojawią się silne reakcje w miejscu podania leku należy zweryfikować konieczność kontynuowania terapii i w razie potrzeby ją przerwać.

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Androtop u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Do chwili obecnej nie uzgodniono swoistych dla wieku wartości referencyjnych stężenia testosteronu. Należy jednak przyjąć, że fizjologicznie stężenie tego hormonu we krwi maleje z wiekiem.

Testosteron w żelu może zostać przekazany innym osobom w trakcie bezpośredniego kontaktu przez skórę w dowolnym momencie po jego zastosowaniu, co może prowadzić do zwiększenia tego hormonu w surowicy i wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych. W związku z tym pacjentom leczonym testosteronem w żelu zaleca się mycie rąk po nałożeniu preparatu oraz przykrywanie ubraniami miejsc nałożenia żelu. Pacjenci powinni zachować co najmniej 2 godziny przerwy pomiędzy nałożeniem żelu i wzięciem kąpieli lub prysznica.

Z powodu zmian działania przeciwzakrzepowego pacjenci przyjmujący doustne leki przeciwzakrzepowe wymagają dokładnej kontroli, zwłaszcza przy rozpoczynaniu lub kończeniu leczenia androgenami. Równoczesne podawanie testosteronu oraz kortykotropiny lub kortykosteroidów może zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęków. W związku z tym niniejsze produkty należy podawać ostrożnie, zwłaszcza u osób z chorobami serca, nerek lub wątroby.

URPL i EMA:

Odnaleziono jeden komunikat Europejskiej Agencji Leków z dnia 28.11.2014, który został również przyjęty przez URPL, dotyczący stosowania produktów zawierających testosteron. Komunikat nakazuje stosowanie testosteronu jedynie w przypadku wyjątkowo niskiego poziomu tego hormonu manifestującego się objawami podmiotowymi i przedmiotowymi, oraz potwierdzonego odpowiednimi badaniami laboratoryjnymi. Zaznacza również, że poziom testosteronu może naturalnie spadać z wiekiem i, ponieważ nie ma w tej chwili ustalonych norm poziomów testosteronu, wyrównywanie go u starszych mężczyzn nie jest dopuszczalne w UE.

FDA:

Odnaleziono dwa komunikaty, odnoszące się ogólnie do wszystkich produktów leczniczych zawierających testosteron.

Komunikat z maja 2015 wskazuje, że w przypadku zastępczej terapii testosteronem przeprowadzone do tej pory badania nie dają jednoznacznych wyników odnośnie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Komunikat z czerwca 2014 roku wskazuje, że u pacjentów stosujących produkty zawierające testosteron zgłaszano dodatkowo występowanie żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną. Pacjentów zgłaszających objawy bólu, obrzęku, rumienia w kończynach dolnych należy ocenić pod kątem zakrzepicy żył głębokich, natomiast pacjentów, u których występuje ostra duszność należy

ocenić pod kątem zatorowości płucnej. W przypadku wystąpienia żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych należy przerwać terapię.

WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Androtop z podziałem na typy przedstawione poniżej.

Tabela 14. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Androtop wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	10788
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	5630
Badania	5596
Zaburzenia serca	5517
Zaburzenia układu nerwowego	5013
Zaburzenia psychiczne	4230
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3936
Zaburzenia naczyń	3904
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3349
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1870
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1781
Funkcjonowanie społeczne	1601
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1260
Zakażenia i zarażenia	786
Kwestie związane z produktem	739
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	694
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	663
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	533
Choroby oczu	461
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	435
Zaburzenia układu immunologicznego	381
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	271
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	220
Zaburzenia endokrynologiczne	215
Zaburzenia ucha i błędnaka	125
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	47
Zaburzenia w czasie ciąży, porożu i okresu okołoporodowego	18

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>, data dostępu: 9.11.2017)

4.3. Komentarz Agencji

Analizę kliniczną przeprowadzono w porównaniu do niewłaściwie wybranego komparatora. Szczegółowe uwagi do komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6. AWA. Pomimo dwukrotnego wezwania do uzupełnienia analiz wnioskodawca nie przedstawił porównania z testosteronem w postaci roztworu do wstrzykiwań, przez co analizy nie spełniają wymagań minimalnych jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją ani nie są wykonane z wytycznymi HTA.

Warto również zwrócić uwagę na fakt, że AKL wnioskodawcy opiera się wyłącznie na analizie surogatowych punktów końcowych. Zgodnie z opiniami ekspertów wnioskowanie o skuteczności testosteronu wyłącznie na podstawie wyników badań hormonalnych nie jest wystraszające. Należy również wykonywać badania

laboratoryjne i obrazowe oraz monitorować jakość życia pacjentów. Punkty dotyczące jakości życia nie zostały uwzględnione w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie testosteronu w żelu z testosteronem w kapsułkach przez wspólny komparator – placebo. Spośród dwóch punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego jedynie średnia zmiana stężenia testosteronu względem wartości wyjściowej była istotnie statystycznie większa w grupie testosteronu w żelu niż w grupie undekanianu testosteronu. Poziom testosteronu na koniec badania nie różnił się w sposób istotny statystycznie w obu grupach.

W ramach analizy bezpieczeństwa odstąpiono od wykonania pośredniego porównania testosteronu w żelu z undekanianem testosteronu ze względu na dużą heterogeniczność badań włączonych do AKL wnioskodawcy. Przedstawiono jedynie porównanie częstości występowania niepożądanych zdarzeń w badaniach Kaufman 2011 (testosteron w żelu 1,62% vs placebo) i Emmelot-Vonk 2008 (testosteron w kapsułkach vs placebo) oraz wnioski z czterech badań dotyczących bezpieczeństwa testosteronu w rzeczywistej praktyce klinicznej.

W żadnym z włączonych do analizy badań nie odnotowano zgonów.

W badaniu Kaufman 2011 wśród pacjentów leczonych testosteronem w żelu 1,62% najczęściej obserwowano podwyższony poziom PSA, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. U około 11% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. W pozostałych badaniach (Miller 2011, Kaufman 2012, Stahlman 2012, Morgentaler 2014) najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: sucha skóra i otarcia skóry, zakażenia górnych dróg oddechowych, podwyższona wartość PSA i zapalenia nosogardzieli, ból głowy i wysypka.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

W przedłożonej analizie porównywano efektywność kosztową refundacji żelu Androtop z preparatem leczniczym Undestor Testocaps.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji musi być w pierwszej kolejności aktualna praktyka medyczna, która najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez ocenianą technologię. W związku z faktem, że od lipca 2016 roku produkt leczniczy Undestor Testocaps nie jest dostępny na rynku (co wynika z danych refundacyjnych DGL, danych sprzedażowych IMS, a także założeń BIA wnioskodawcy) nie może on stanowić głównego komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej. Ponadto zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25.10.2017 r. preparat Undestor Testocaps nie jest już objęty refundacją.

Wnioskodawca pomimo dwukrotnego wezwania do uzupełnienia analiz o porównanie z testosteronem w postaci roztworów do iniekcji, który stanowi obecnie główną alternatywę dla wnioskowanego leku, nie przedstawił takiego porównania. W opinii Agencji przedłożona analiza nie spełnia wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu MZ w związku z czym jej wyniki zostały przedstawione w formie skrótowej.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej objęcia refundacją preparatu Androtop w ramach refundacji aptecznej u dorosłych mężczyzn z hipogonadyzmem męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowany produkt leczniczy, tj. Androtop porównano z undekanianem testosteronu w postaci kapsułek – preparatem Undestor Testocaps.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej – płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont dożywności.

W zespole Klinefeltera założono horyzont 70 letni (pacjenci wchodzi do modelu w wieku 30 lat), a w populacji LOH (ang. *late onset hypogonadism*) – 38 letni (wejście do modelu w wieku 62 lat).

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

Model

Przeprowadzono dwa warianty analizy – dla subpopulacji pacjentów z późnym hipogonadyzmem oraz subpopulacji pacjentów z zespołem Klinefeltera.

Głównym założeniem modelu jest to, że hipogonadyzm i wynikający z niego niski poziom testosteronu prowadzi do obniżenia funkcji seksualnych oraz zwiększonego ryzyka powikłań.

Przyjęto graniczny poziom testosteronu 300 ng/dL. W modelu analizowane są dwie grupy pacjentów: osiagający poziom testosteronu ≥ 300 ng/dL (odpowiadający na leczenie) oraz nieosiagający tego poziomu

(nieodpowiadający na leczenie). Grupy różnią się ryzykiem wystąpienia powikłań i ryzykiem zgonu. Pacjenci wchodzą do modelu bez powikłań.

Założono 6-miesięczną długość cyklu. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia:

- Brak powikłań
- Stany obejmujące samodzielnie występujące powikłania: cukrzyca, depresja i złamania
- Stany mieszane: cukrzyca + depresja, cukrzyca + złamania, depresja + złamania, cukrzyca + depresja + złamania
- Zgon

Model opiera się o macierze przejść pomiędzy stanami zdrowia. Macierze z kolei wynikają z prawdopodobieństw obliczonych na podstawie danych literaturowych – publikacji Arver 2014.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie testosteronem określono jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto poziom testosteronu ≥ 300 ng/dL. Odsetki te przyjęto na podstawie analizy klinicznej wnioskodawcy.

Dodatkowo, na podstawie wzorów opublikowanych w suplemencie do publikacji Arver 2014, jako miarę odległych efektów leczenia oszacowano ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, depresji i złamania kości.

Również na podstawie Arver 2014 określono ryzyko zgonu w populacji ogólnej i zwiększenie tego ryzyka związane z powikłaniami, tj. cukrzycą, depresją i złamaniami.

Uwzględnione koszty

Wyodrębniono następujące kategorie kosztów:

Koszty substancji czynnych

Obejmujące koszty interwencji – żelu Androtop i komparatora – Undestor Testocaps, a także koszty substancji stosowanych w leczeniu depresji.

Cena żelu Androtop została przyjęta na podstawie wniosku refundacyjnego.

Koszty komparatora i leków stosowanych w depresji obliczono na podstawie danych z Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu leków refundowanych oraz na podstawie danych NFZ pochodzących z komunikatu DGL za styczeń-marzec 2017. W przypadku różnic między ceną na podstawie Obwieszczenia i DGL, w modelu uwzględniono niższą cenę.

Koszty monitorowania leczenia testosteronem

Na podstawie informacji od eksperta klinicznego założono, że 30% pacjentów korzysta ze świadczeń w ramach NFZ, a pozostali sami opłacają koszty monitorowania.

Koszty związane z monitorowaniem na koszt NFZ oparto na zarządzeniach Prezesa NFZ. Z kolei koszty świadczeń finansowanych przez pacjenta szacowano na podstawie cennika Medicover (badania laboratoryjne) i LuxMed (konsultacje specjalistyczne).

Koszty powikłań

Koszty powikłań pochodzą z danych literaturowych.

6 miesięczny koszt leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce oszacowano na podstawie publikacji Kinalska 2004 i Leśniowska 2012.

Koszty leczenia depresji określono korzystając z AWA dla leku Brintellix.

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu przyjęto średnie wartości użyteczności dla płci męskiej na podstawie publikacji Golicki 2017. Nie uwzględniono użyteczności dla populacji mężczyzn z hipogonadyzmem. W oparciu o dane z publikacji Arver 2014 w modelu uwzględniono także dekrementy użyteczności związane z powikłaniami, tj. cukrzycą, depresją i złamaniami. Zaimplementowano również dekrement użyteczności związany z zaburzeniami erekcji z publikacji Aspinall 2011.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej – populacja LOH

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Androtop	Undestor Testocaps	Androtop	Undestor Testocaps
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	78 471		112 784	

Dla populacji LOH zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy NFZ stosowanie żelu Androtop w miejsce Undestor Testocaps jest droższe, ale bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR wyniósł 78 471 zł/QALY z perspektywy NFZ i 112 784 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej – populacja z zespołem Klinefeltera

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Androtop	Undestor Testocaps	Androtop	Undestor Testocaps
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	75 918		108 963	

W zespole Klinefeltera zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy NFZ stosowanie żelu Androtop w miejsce Undestor Testocaps jest droższe, ale bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR wyniósł 75 918 zł/QALY z perspektywy NFZ i 108 963 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W opinii Agencji przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kliniczna nie dostarcza wystarczających dowodów na większą skuteczność preparatu Androtop w porównaniu z lekiem Undestor Testocaps. W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących bezpośrednio wyższą skuteczność wnioskowanego leku nad preparatem Undestor Testocaps w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Androtop, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania preparatu Undestor Testocaps wynosi 63,60 zł. Cena ta jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto.

Podana cena została obliczona przez analityków agencji ponieważ wnioskodawca wykonał analizę progową niezgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

Analiza jednokierunkowa

Populacja LOH

W populacji LOH przy testowaniu scenariuszy alternatywnych ICUR wahał się w granicach +87% do -32%.

Największy wzrost ICUR nastąpił przy założeniu maksymalnego odsetka pacjentów z dysfunkcjami seksualnymi w grupie z prawidłowym poziomem testosteronu (≥ 300 mg/dl) oraz minimalnego odsetka pacjentów z dysfunkcjami seksualnymi w grupie z obniżonym poziomem testosteronu (≤ 300 mg/dl).

Największy spadek ICUR nastąpił przy założeniu minimalnego odsetka pacjentów z dysfunkcjami seksualnymi w grupie z prawidłowym poziomem testosteronu (≥ 300 mg/dl) oraz maksymalnego odsetka pacjentów z dysfunkcjami seksualnymi w grupie z obniżonym poziomem testosteronu (≤ 300 mg/dl).

Zespół Klinefeltera

W populacji z zespołem Klinefeltera przy testowaniu scenariuszy alternatywnych ICUR wahał się w granicach +134% do -29%

Największy wzrost wartości ICUR występował przy przyjęciu stóp dyskontowych 0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Największy spadek wartości ICUR występował przy założeniach przyjęciu stóp dyskontowych 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Analiza probabilistyczna

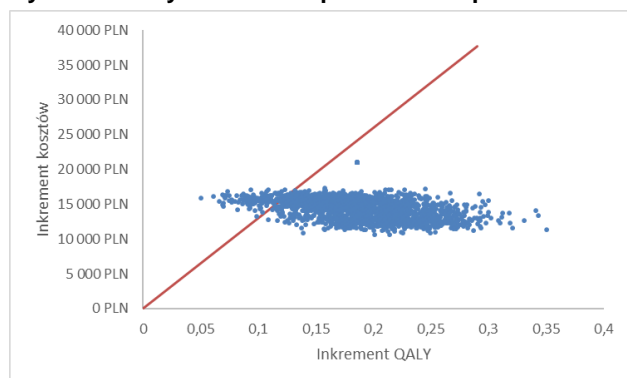
Wyniki analizy probabilistycznej dla populacji LOH i dla populacji z zespołem Klinefeltera zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej wskazują, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiąże się z bardzo niskim (<0%) ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych.

Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie w kosztami wyższymi od komparatora wynosi 100%.

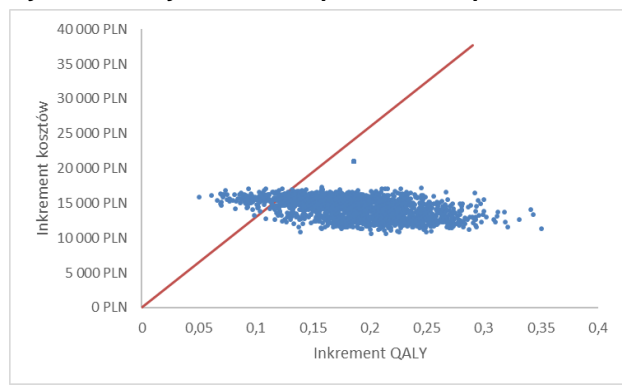
Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie z perspektywy NFZ efektywna kosztowo (tj. wyniki znajdują się poniżej krzywej opłacalności kosztowej) wynosi 94% w populacji LOH i 95% w populacji z zespołem Klinefeltera.

Poniżej przedstawiono wykresy punktowe.

Rysunek 1. Wykres scatter plot: Androtop vs Undestor Testocaps w populacji LOH. Perspektywa NFZ.



Rysunek 2. Wykres scatter plot: Androtop vs Undestor Testocaps w zespole Klinefeltera. Perspektywa NFZ.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W opinii analityków Agencji właściwym komparatorem byłby testosteron w postaci roztworu do wstrzykiwań, co zostało szerzej opisane we wstępie rozdziału 5 niniejszej AWA oraz w rozdziale 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W opinii Agencji przyjęta technika analityczna dla porównania z preparatem Undestor Testocaps jest niezasadna, porównanie ze wspomnianym komparatorem powinno być wykonane techniką minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Tak, przy czym w opinii analityków przegląd został przeprowadzony w porównaniu do źle wybranego komparatora, tj. testosteronu w kapsułkach.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna została wykonana techniką kosztów-użyteczności dla porównania terapii żelem Androtop z preparatem Undestor Testocaps w postaci kapsułek. W opinii Agencji

porównanie tych dwóch preparatów w kontekście zachodzenia okoliczności 13 ust. 3 ustawy o refundacji i braku wiarygodnych wyników AKL (wykonanej z zastosowaniem porównania pośredniego) powinno zostać wykonane techniką minimalizacji kosztów.

W opinii analityków właściwym podejściem byłoby uwzględnienie jako komparatora preparatów testosteronu w postaci roztworu do wstrzykiwań, co omówiono we wstępie rozdziału 5 niniejszej AWA.

W opinii Agencji technika wykonania analizy dla przyjętego komparatora, a także ogólne założenia analizy są nieprawidłowe i niezgodne z wytycznymi HTA AOTMiT.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W związku z faktem, że w opinii Agencji analiza nie spełnia wymagań minimalnych odstąpiono od szczegółowego omówienia danych wejściowych.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji poprzez :

- podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych/cen,
- zrównanie wartości skuteczności leczenia analizowanej technologii i komparatora,
- analizę kierunku zmian w kolejnych scenariuszach jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji konwergencji, co argumentował nie odnalezieniem innych modeli, w których oceniana byłaby wnioskowana technologia. Przedstawiono jedynie informacje o odnalezieniu analizy Arver 2014, w której porównywano podawanie testosteronu w iniekcji do braku leczenia, a która publikacja posłużyła jako źródło części założeń do niniejszej analizy. Nie przedstawiono informacji na temat przeprowadzenia walidacji zewnętrznej modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy dokonali obliczeń własnych, w ramach których obliczyli koszty 30-dniowej terapii preparatami testosteronu:

- w żelu:
 - Androtop
 - Testim
 - Tostran
- w postaci roztworu do iniekcji:
 - Omnadren
 - Testosteronum prolongatum Jelfa
 - Nebido w ampułkach
 - Nebido w fiolkach

W obliczeniach nie uwzględniono różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy preparatami, a jedynie różnicę w kosztach stosowania poszczególnych terapii. Obliczenia zostały wykonane w dwóch wariantach.

Wariant 1

W obliczeniach uwzględniono koszt zakupu substancji czynnych, a w przypadku roztworów do iniekcji także koszt podania leków wynoszący 17,50 zł (wartość tożsama z przyjętą w analizie wnioskodawcy).

Przyjęto dawkowanie takie samo jak w analizach wnioskodawcy, tj. liczba PDD w 1 opakowaniu oznacza w analizie liczbę dni na ile wystarczy 1 dawka leku. Dla preparatów Androtop, Testim i Tostran jako 1 dawkę przyjęto 1 opakowanie leku wystarczające na 30 dni, przy codziennym dawkowaniu. W przypadku preparatu Omnadren 250 PDD wynosi 30, ponieważ 1 dawkę leku (1 ampułkę) stosuje się raz na 4 tygodnie.

PDD Testosteronum prolongatum Jelfa wynosi 15, ze względu na to, że 1 ampulka preparatu podawana jest co 2 tygodnie. Nebido dawkuje się raz na 12 tygodni, w związku z czym PDD wynosi 90.

Koszt preparatu Androtop przyjęto na podstawie wniosku, a dla leków nierefundowanych na podstawie danych IMS za 2016 r. uwzględnionych w analizie wnioskodawcy.

W poniższych tabelach przedstawiono przyjęte dane wejściowe i wyniki porównania kosztów 30-dniowej terapii żelem Androtop z poszczególnymi preparatami testosteronu.

Tabela 18. Dane wejściowe do obliczeń CMA Agencji – wariant 1

Preparat	CD [zł]	PO	Liczba PDD w 1 opakowaniu	Liczba dawek w opakowaniu	Cena 1 dawki z perspektywy NFZ [zł]	Cena 1 dawki z perspektywy pacjenta [zł]	Liczba dawek w ciągu 30 dni	Liczba iniekcji w ciągu 30 dni	Koszt iniekcji [zł]
Androtop	[redacted]	30%	30	1*	[redacted]	[redacted]	1	nd	nd
Testim, żel przezskórny 10 mg/g, 30 tubek po 5 g	[redacted]	100%	30	1*	0,00	[redacted]	1	nd	nd
Tostran żel 2%, 120 g	[redacted]		30	1*	0,00	[redacted]	1	nd	nd
Omnadren 250 roztwór do wstrzykiwań 5 amp. 1 ml	[redacted]		30	5**	0,00	[redacted]	1	1	17,50
Testosteronum prolongatum Jelfa roztwór do wstrzykiwań 5 amp. 1 ml	[redacted]		15	5**	0,00	[redacted]	2	2	35,00
Nebido roztwór do wstrzykiwań 1 amp. 4 ml	[redacted]		90	1***	0,00	[redacted]	0,33	0,33	5,83
Nebido roztwór do wstrzykiwań 1 fiol. 4 ml	[redacted]		90	1***	0,00	[redacted]		0,33	

*1 dawka jest równa 1 opakowaniu zawierającemu 30 DDD

**1 op. Omnadrenu zawiera 5 ampulek, jednorazowo podaje się 1 ampulkę preparatu, tj. 1 dawkę

***1 op. Nebido zawiera 1 ampulkę, jednorazowo podaje się 1 ampulkę preparatu, tj. 1 dawkę

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wykazały, że terapia preparatem Androtop jest z perspektywy pacjenta tańsza o ok. [redacted] niż żelem Testim i o ok. [redacted] niż żelem Tostran.

Z perspektywy pacjenta w horyzoncie 30-dniowym terapia preparatem Androtop jest droższa niż preparatami Omnadren 250 ([redacted]), Testosteronum prolongatum Jelfa ([redacted]), a tańsza niż Nebido w ampulkach ([redacted]) i w fiolkach ([redacted]).

Z perspektywy NFZ terapia preparatem Androtop jest droższa od każdej z terapii pozostałymi preparatami testosteronu o ok. [redacted].

Tabela 19. Koszty 30-dniowej terapii preparatami testosteronu przy uwzględnieniu kosztu terapii żelem Androtop na podstawie dawki zalecanej na podstawie ChPL

Prezentacja	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy pacjenta [zł]	Różnica w koszcie terapii z perspektywy NFZ [zł]	Różnica w koszcie terapii z perspektywy pacjenta [zł]
Androtop	[redacted]	[redacted]	-	-
Testim, żel przezskórny 10 mg/g, 30 tubek po 5 g	0,00	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tostran żel 2%, 120 g	0,00	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Prezentacja	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy pacjenta [zł]	Różnica w koszcie terapii z perspektywy NFZ [zł]	Różnica w koszcie terapii z perspektywy pacjenta [zł]
Omnadren 250 roztwór do wstrzykiwań, 5 amp. 1 ml	0,00			
Testosteronum prolongatum roztwór do wstrzykiwań, 5 amp. 1 ml	0,00			
Nebido roztwór do wstrzykiwań, 1 amp. 4 ml	0,00			
Nebido roztwór do wstrzykiwań 1 fiol. 4 ml	0,00			

Wariant 2

W obliczeniach uwzględniono koszt zakupu substancji czynnych, a w przypadku roztworów do iniekcji także koszt podania leków wynoszący 17,50 zł (wartość tożsama z przyjętą w analizie wnioskodawcy).

Obliczenia wykonano biorąc pod uwagę zalecane wielkości i liczby dawek poszczególnych leków zgodnie z ich ChPL.

Koszt preparatu Androtop przyjęto na podstawie wniosku, a dla leków nierefundowanych na podstawie danych IMS za 2016 uwzględnionych w analizie wnioskodawcy.

W poniższych tabelach przedstawiono przyjęte dane wejściowe i wyniki porównania kosztów 30-dniowej terapii żelem Androtop z poszczególnymi preparatami testosteronu.

Tabela 20. Dane wejściowe do obliczeń CMA Agencji – wariant 2

Preparat	CD [zł]	PO	Wielkość dawki	Liczba dawek w ciągu 30 dni	Cena 1 dawki z perspektywy NFZ [zł]	Cena 1 dawki z perspektywy pacjenta [zł]	Liczba iniekcji w ciągu 30 dni	Koszt iniekcji [zł]
Androtop		30%	2,5 g	30			nd	nd
Testim, żel przeskórny 10 mg/g, 30 tubek po 5 g		100%	5 g	30	0,00		nd	nd
Tostran żel 2%, 120 g			3 g	30	0,00		nd	nd
Omnadren 250 roztwór do wstrzykiwań 5 amp. 1 ml*			1 amp.	1	0,00		1	17,50
Testosteronum prolongatum Jelfa roztwór do wstrzykiwań 5 amp. 1 ml**			1 amp	2	0,00		2	35,00
Nebido roztwór do wstrzykiwań 1 amp. 4 ml***			1 amp	0,33	0,00		0,33	5,83
Nebido roztwór do wstrzykiwań 1 fiol. 4 ml***			1 amp		0,00		0,33	

Skróty: CD – cena detaliczna, PO – poziom odpłatności, nd – nie dotyczy

*podanie co 4 tygodnie

** podanie co 2 tygodnie

***podanie co 12 tygodni

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przy założeniu dawkowania na podstawie ChPL wykazały, że terapia preparatem Androtop jest z perspektywy pacjenta tańsza o ok. [] niż żelem Testim i o ok. [] niż żelem Tostran.

Z perspektywy pacjenta w horyzoncie 30-dniowej terapia preparatem Androtop jest droższa niż preparatami Omnadren 250 ([]), Testosteronum prolongatum Jelfa ([]), a tańsza niż Nebido w ampułkach ([]) i w fiolkach ([]).

Z perspektywy NFZ terapia preparatem Androtop jest droższa od każdej z terapii pozostałymi preparatami testosteronu innych terapii o ok. [].

Tabela 21. Koszty 30-dniowej terapii preparatami testosteronu przy uwzględnieniu kosztu terapii żelem Androtop na podstawie dawki zalecanej na podstawie ChPL

Prezentacja	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy pacjenta [zł]	Różnica w koszcie terapii z perspektywy NFZ [zł]	Różnica w koszcie terapii z perspektywy pacjenta [zł]
Androtop	[]	[]	-	-
Testim, żel przezskórny 10 mg/g, 30 tubek po 5 g	0,00	[]	[]	[]
Tostran żel 2%, 120 g	0,00	[]	[]	[]
Omnadren 250 roztwór do wstrzykiwań, 5 amp. 1 ml	0,00	[]	[]	[]
Testosteronum prolongatum roztwór do wstrzykiwań, 5 amp. 1 ml	0,00	[]	[]	[]
Nebido roztwór do wstrzykiwań, 1 amp. 4 ml	0,00	[]	[]	[]
Nebido roztwór do wstrzykiwań 1 fiol. 4 ml	0,00	[]	[]	[]

5.4. Komentarz Agencji

W przedłożonej analizie porównywano efektywność kosztową refundacji żelu Androtop z preparatem Undestor Testocaps. Wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują na efektywność kosztową wnioskowanej technologii w stosunku do komparatora, jednak w opinii Agencji przedłożona analiza ekonomiczna nie spełnia wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu MZ oraz jest niezgodna z wytycznymi HTA.

Od lipca 2016 roku produkt leczniczy Undestor Testocaps nie jest dostępny na rynku, w związku z czym nie może on stanowić głównego komparatora dla żelu Androtop. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25.10.2017 r. preparat Undestor Testocaps nie jest już objęty refundacją.

W opinii Agencji wnioskodawca powinien przedstawić porównanie z testosteronem w postaci roztworu do iniekcji, który stanowi obecnie główną alternatywę dla wnioskowanego leku. Nie przedstawiono także porównania z innymi produktami leczniczymi zawierającymi testosteron w żelu.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej przez analityków Agencji przy uwzględnieniu dawkowania na podstawie PDD (wariant 1) wykazały, że terapia preparatem Androtop jest z perspektywy pacjenta tańsza o ok. [] niż żelem Testim, o ok. [] niż żelem Tostran i [] niż Nebido w ampułkach i w fiolkach ([]). Jednocześnie 30-dniowa terapia preparatem Androtop jest droższa niż preparatami Omnadren 250 ([]) i Testosteronum prolongatum Jelfa ([]).

W wariantcie 2, tj. przy uwzględnieniu zalecanych wielkości i liczby dawek poszczególnych substancji zgodnie z ich ChPL terapia preparatem Androtop jest z perspektywy pacjenta tańsza o ok. [] niż żelem Testim, o ok. [] niż żelem Tostran i [] niż Nebido w ampułkach i w fiolkach ([]). Leczenie preparatem Androtop jest droższe niż preparatami Omnadren 250 ([]) i Testosteronum prolongatum Jelfa ([]).

Z perspektywy NFZ terapia preparatem Androtop jest droższa od każdej z terapii pozostałymi preparatami testosteronu o ok. [redacted] przy uwzględnieniu dawkowania na podstawie PDD i o ok. [redacted] przy uwzględnieniu dawkowania na podstawie ChPL.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem przedłożonej AWB jest ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych preparatu leczniczego Androtop (testosteron) stosowanego w leczeniu hipogonadyzmu męskiego, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, perspektywy świadczeniobiorcy oraz perspektywy wspólnej.

Horizont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

Rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący, który zakłada brak zgody na refundację produktu leczniczego Androtop i utrzymanie na rynku obecnych proporcji sprzedażowych,
- nowy, który zakłada objęcie refundacją produktu leczniczego Androtop w ocenianym wskazaniu i zakwalifikowanie go do nowej grupy limitowej z 30% odpłatnością.

Wnioskodawca zadeklarował, że jeżeli preparat Androtop 1,62% zostanie objęty refundacją to z rynku zostanie wycofany inny, dotychczas sprzedawany produkt – Androtop 0,05 g / 5 g 30 sasz. Przyjęto założenie, że nowy produkt przejmie proporcjonalnie część udziałów innych sprzedawanych preparatów z testosteronem.

Scenariusze minimalny i maksymalny różnią się od podstawowego przyjętą liczebnością populacji.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację pacjentów, u których wnioskowany lek może zostać zastosowany, oszacowano wykorzystując dane sprzedażowe IMS z 2016 roku dla preparatów testosteronu występujących obecnie na polskim rynku. Przyjęto założenie, że preparaty te są stosowane jedynie w leczeniu hipogonadyzmu męskiego, a wskaźnik compliance jest na poziomie 100%. Ostatecznie oszacowano populację na 6671 pacjentów rocznie.

Populację, u której Androtop będzie stosowany pod warunkiem wydania zgody na jego refundację, oszacowano w 3 wariantach. W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym liczbę pacjentów przyjęto na podstawie przewidywanej rocznej sprzedaży leku wg danych IMS. W wariantcie minimalnym populację oszacowano na podstawie historycznych danych sprzedażowych produktu Androtop w saszetkach. Wariant maksymalny populacji odpowiada sprzedaży jedynego, do niedawna refundowanego, preparatu testosteronu czyli Undestoru Testocaps w latach 2014 i 2015. Późniejsze dane zostały pominięte ze względu na to, iż od połowy 2016 roku sprzedaż tego leku gwałtownie spadła.

Koszty

Wnioskodawca uwzględnił koszty wnioskowanego leku na podstawie wniosku refundacyjnego. W analizie przyjęto, że w przypadku objęcia leku Androtop refundacją będzie on dostępny za odpłatnością 30% w ramach nowej grupy limitowej. Założenie to zostało skomentowane w rozdziale 3.1.2.3 AWA.

W AWB uwzględniono również koszty innych zarejestrowanych w Polsce preparatów testosteronu ważne udziałami na podstawie danych sprzedażowych IMS za okres marzec 2016 – luty 2017. W analizie uwzględniono koszty następujących leków: Nebido (w ampułkach i w fiolkach), Omnadren, Testim, Testosteronum prolongatum Jelfa oraz Tostran. Nie uwzględniono natomiast produktu leczniczego Undestor Testocaps, który mniej więcej od połowy 2016 roku z nieznanymi powodami drastycznie zmniejszył sprzedaż i obecnie jest praktycznie niedostępny na rynku. W związku z tym, że obecnie żadna z opcjonalnych technologii nie jest refundowana, przyjęte koszty tych leków obciążają wyłącznie pacjentów.

W przypadku roztworów do wstrzykiwań uwzględniono dodatkowo koszt podania leku, który zgodnie z opinią eksperta pokrywają pacjenci. Koszt ten przyjęto na podstawie portalu internetowego www.zawodowe.pl na poziomie 17,50 zł.

W modelu wnioskodawca nie uwzględnił kosztów monitorowania leczenia oraz kosztów leczenia działań niepożądanych uzasadniając to brakiem dowodów potwierdzających różnice w tym aspekcie pomiędzy wnioskowanym lekiem a opcjonalnymi technologiami. Wnioskodawca nie przedstawił jednak żadnych dowodów potwierdzających to uzasadnienie.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	6671	6671
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	833 (554 – 1420)	1000 (614 – 1420)

*Podano liczbę pacjentów stosujących obecnie Androtop 1,62% w żelu. Na rynku jest obecnie dostępny inny preparat testosteronowy Androtop 0,05 g w saszetkach.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leku Androtop wydatki z perspektywy NFZ zwiększą się w pierwszym roku o ok. 1,7 mln zł, natomiast w drugim roku o ok. 2 mln zł. Z perspektywy wspólnej pozytywna decyzja refundacyjna będzie oznaczać wzrost wydatków o ok. 1,2 mln zł w pierwszym roku i o ok. 1,5 mln zł w drugim roku.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa wspólna [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty preparatu Androtop*	■	■	■	■
Koszty pozostałe**	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty preparatu Androtop	■	■	■	■
Koszty pozostałe**	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty preparatu Androtop	■	■	■	■
Koszty pozostałe**	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	1 672 602	2 007 123	1 153 896	1 470 536

*W przypadku scenariusza istniejącego na rynku pozostanie obecnie nier refundowany preparat Androtop 0,05g/5g w saszetkach,

**Suma kosztów pozostałych preparatów testosteronu dostępnych na rynku (Nebido, Omnadren, Testim, Testosteronum prolongatum Jelfa, Tostran) oraz kosztów podania w przypadku preparatów podawanych przez iniekcję (Nebido, Omnadren, Testosteronum prolongatum)

Wnioskodawca dodatkowo oszacował średni roczny koszt terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta. Po stronie pacjenta rozpoczęcie refundacji oznacza oszczędności w pierwszym roku na poziomie ok. 78 zł, a w drugim roku na poziomie ok. 80 zł.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet – koszt terapii pojedynczego pacjenta

Kategoria kosztów	Perspektywa 1 pacjenta [zł]	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty preparatu Androtop*	■	■
Koszty pozostałe**	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Scenariusz nowy		
Koszty preparatu Androtop	■	■
Koszty pozostałe**	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Koszty inkrementalne		
Koszty preparatu Androtop	■	■
Koszty pozostałe**	■	■
Koszty sumaryczne	-77,76	-80,44

*W przypadku scenariusza istniejącego na rynku pozostanie obecnie nier refundowany preparat Androtop 0,05g/5g w saszetkach,

**Suma kosztów pozostałych preparatów testosteronu dostępnych na rynku (Nebido, Omnadren, Testim, Testosteronum prolongatum Jelfa, Tostran) oraz kosztów podania w przypadku preparatów podawanych przez iniekcję (Nebido, Omnadren, Testosteronum prolongatum)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Niewystarczająco uzasadniono oszacowanie populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym. W scenariuszu maksymalnym wg analityków Agencji oraz opinii ekspertów szacunki mogą być zbyt niskie.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Niewystarczająco wyjaśniono założenia przyszłej sprzedaży produktu Androtop.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AWB wnioskodawca nie uwzględnił produktu Undestor Testocaps jako komparatora ze względu na brak sprzedaży, podczas gdy ten sam produkt jest uwzględniony jako komparator w AKL i AE.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	W związku z faktem, że lek Androtop nie jest na chwilę obecną refundowany nie występowało z prośbą o udostępnienie danych NFZ.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założone wielkości dostaw nie pokrywają zapotrzebowania w maksymalnym wariacie analizey.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	Analitycy zgłosili zastrzeżenia do uzasadnienia kwalifikacji do grupy limitowej wnioskodawcy, co zostało omówione w rozdziale 3.1.2. AWA. Jednak zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 25.10.2017 nie są obecnie refundowane żadne preparaty testosteronu zatem w przypadku objęcia refundacją leku Androtop będzie on finansowany w ramach nowej grupy limitowej, jak założył wnioskodawca.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono scenariusze minimalny i maksymalny, przyjmujące różne wartości populacji docelowej.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca w modelu przedstawił dwa scenariusze – istniejący, zakładający brak pozytywnej decyzji o refundacji produktu Androtop i nowy, zakładający rozpoczęcie finansowania wnioskowanego leku przez płatnika publicznego począwszy od początku 2018 roku. Poszczególne scenariusze nie różnią się przyjętą populacją, u której można zastosować wnioskowaną technologię, ponieważ założono, że wprowadzenie kolejnego refundowanego preparatu nie spowoduje zmiany liczby pacjentów leczonych testosteronem. Założenie to poparto argumentem, iż zanik sprzedaży refundowanego preparatu Undestor Testocaps w 2016 roku nie spowodował spadku ogólnej populacji pacjentów leczonych testosteronem. Argument ten budzi jednak wątpliwości analityków Agencji ze względu na fakt, że uzasadnienie dotyczy wyjścia produktu z rynku, a rozpatrywany scenariusz nowy dotyczy wejścia produktu na rynek, które może mieć zupełnie inne konsekwencje dotyczące przewidywanej populacji docelowej. Również wg opinii ekspertów populacja osób leczonych testosteronem wzrośnie w razie pozytywnej decyzji refundacyjnej ze względu na brak obecnie refundowanych preparatów tego hormonu i wynikającą z tego rezygnację części pacjentów z leczenia oraz możliwe nadużywanie leku w innych chorobach, np. stanach subdepresji.

Wartości udziału w rynku i ceny technologii opcjonalnych przyjęto identycznie jak w 2016 roku. W modelu nie uwzględniono jedyne wcześniej refundowanego preparatu, tj. Undestoru Testocaps, który od połowy roku 2016 nie notuje sprzedaży, ani innego preparatu Androtop 0,05g / 5g 30 sasz. kierując się deklaracją wnioskodawcy, że preparat ten zostanie wycofany z rynku w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Androtop.

Przyjęte dane sprzedażowe IMS produktu Undestor Testocaps za 2016 rok różnią się od danych wg komunikatu DGL NFZ. Zgodnie z wyjaśnieniem wnioskodawcy spowodowane jest to inaczej przyjętym okresem zbierania danych. Dane IMS opisane w analizie dotyczą sprzedaży w okresie marzec 2016 – luty 2017, natomiast dane NFZ dotyczą całego roku 2016. Biorąc pod uwagę gwałtowny spadek sprzedaży preparatu Undestor w połowie roku 2016, skutkuje to rozbieżnością wobec danych NFZ. Przyjęcie danych wg IMS jest zdaniem analityków zasadne, ze względu na fakt iż większość preparatów testosteronowych jest nier refundowana, więc nie są uwzględnione w danych NFZ.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W scenariuszu minimalnym podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji preparatu Androtop (testosteron) spowoduje zwiększenie wydatków NFZ o ok. 1,1 mln złotych w pierwszym roku i o ok. 1,2 mln złotych w roku drugim. W wariacie maksymalnym wydatki NFZ w każdym roku obowiązywania decyzji refundacyjnej zwiększą się o ok. 2,85 mln złotych.

Z perspektywy wspólnej w wariacie minimalnym pozytywna decyzja o refundacji preparatu Androtop będzie skutkowałą zwiększonymi wydatkami o ok. 620 tys. w pierwszym roku i ok. 740 tys. w drugim roku. W wariacie maksymalnym w każdym roku refundacji wydatki zwiększą się o ok. 2,3 mln złotych.

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości – wyniki inkrementalne

Wariant analizy	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa wspólna [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant najbardziej prawdopodobny	1 672 602	2 007 123	1 153 896	1 470 536
Wariant minimalny	1 112 106	1 233 042	623 359	737 831
Wariant maksymalny	2 850 867	2 850 867	2 269 181	2 269 181

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych nie wykazała konieczności przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Koszt miesięcznej terapii jednego pacjenta wnioskowanym lekiem oraz innymi dostępnymi na rynku preparatami testosteronu przedstawiono w rozdziale 5.3.4 AWA.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że rozpoczęcie finansowanie ze środków płatnika publicznego terapii produktem leczniczym Androtop w populacji docelowej spowoduje zwiększenie wydatków NFZ o około 1,7 mln złotych w pierwszym roku i ok. 2 mln złotych w drugim roku refundacji. Z perspektywy wspólnej wydatki zwiększą się o około 1,2 mln złotych w pierwszym roku i o około 1,5 mln złotych w drugim roku refundacji. Średni roczny koszt terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta przy podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie oznaczał oszczędności około 70 zł w pierwszym roku i ok. 80 zł w drugim roku obowiązywania decyzji.

Założone przez wnioskodawcę wartości populacji oszacowane zostały na podstawie ekstrapolowanych danych sprzedażowych IMS, dotyczących udziałów jakie zyskały preparaty Androtop 0,05 g (wariant minimalny populacji) i preparat Undestor Testocaps (wariant maksymalny). Jedynie założenie w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oparto na niesprecyzowanych prognozach wnioskodawcy, co może stanowić element niepewności analizy. Wg analityków Agencji o niedoszacowaniu populacji mogą świadczyć wyniki sprzedaży refundowanego preparatu Undestor Testocaps w latach 2014-2015, które były o ok. 50% większe niż zakładana przez wnioskodawcę sprzedaż w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oraz opinie ekspertów, którzy prognozują wzrost liczby osób leczonych testosteronem ze względu na przystępniejszą cenę, dogodny sposób podania (część chorych nie decyduje się na leczenie z powodu iniekcji) oraz możliwość wykorzystywania leku w innych chorobach.

Wnioskodawca przedstawił koszty finansowania w ramach scenariusza minimalnego oraz maksymalnego. Wyniki tego drugiego warte są przedstawienia, ze względu na opisaną wyżej niepewność dotyczącą przyjętej populacji w wariantcie najbardziej prawdopodobnym. Dodatkowe koszty finansowania terapii lekiem Androtop ze środków NFZ w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w wariantcie maksymalnym wyniosłyby około 2,85 mln złotych zarówno w pierwszym jak i w drugim roku, a z perspektywy wspólnej około 2,27 mln złotych w każdym roku refundacji.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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 ocenianym wskazaniu.

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Androtop (testosteron) w analizowanym wskazaniu przyniesie wzrost wydatków w wysokości ok. 1,7 mln zł w pierwszym roku i ok. 2 mln zł w drugim roku refundacji. W wariantcie maksymalnym w każdym roku obowiązywania decyzji refundacyjnej dodatkowe wydatki wyniosą ok. 2,85 mln złotych.

Jako możliwe źródła oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, które pozwoliłyby na pokrycie dodatkowych kosztów związanych z objęciem refundacją leku Androtop w omawianym wskazaniu, wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na oszczędności wynikającej z wprowadzenia odpowiedników dla preparatów trastuzumabu z powodu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji. Trastuzumab jest refundowany w 100% w ramach chemioterapii i programów lekowych. Wnioskodawca zakłada, że wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych, nie podwyższając przy tym kosztów leczenia dla pacjentów. W analizie przyjęto założenie, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnego preparatu (zgodnie z art. 13 pkt. 6 ustawy o refundacji, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu).

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane roczne oszczędności refundacji obecnych preparatów i odpowiedników preparatów trastuzumabu przy założeniu 25% redukcji ceny odpowiedników.

Oszacowana przez wnioskodawcę kwota oszczędności wynikających z wprowadzenia do refundacji odpowiedników trastuzumabu wystarcza na pokrycie inkrementalnych wydatków płatnika publicznego wynikających z objęcia refundacją Androtopu.

Tabela 27. Porównanie inkrementalnych kosztów refundacji terapii Androtopem i szacowanych oszczędności wynikających z wprowadzenia odpowiedników trastuzumabu.

	I rok		II rok	
	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Koszty inkrementalne AWB (zł)	1 672 602	2 850 867	2 007 123	2 850 867
Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników trastuzumabu (zł)	31 633 504		31 633 504	
Różnica pomiędzy oszczędnościami a kosztami inkrementalnymi (zł)	-29 960 902	-28 782 637	-29 626 381	-28 782 637

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania żeli zawierających testosteron w testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.10.2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *testosterone* i *hipogonadism*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do żelu Androtop. Odnaleziono jedynie 4 rekomendacje pozytywne, w tym trzy z ograniczeniem dla innych preparatów testosteronu w postaci żelu. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na to że preparaty w postaci żelu są co najmniej tak samo skuteczne jak plastry, a jednocześnie tańsze od nich. Należy jednak mieć na uwadze, że preparaty Tostran 2%, Testim 1% i Testogel 1% mają inne stężenie testosteronu niż 1,62% żel Androtop.

Na rynku dostępny jest produkt leczniczy Androgel, który ma takie samo stężenie substancji czynnej jak preparat Androtop, tj. 1,62%. Nie jest on jednak zarejestrowany w Polsce. Jego cena na podstawie danych z francuskich aptek internetowych wynosi 59,90 € za opakowanie 25 mg po 30 saszetek (tj. 253,57 zł wg. kursu NBP z dnia 15.11.2017, źródło: <https://www.pharmanity.com/medicaments/androgel-25-mg-gel-en-sachet-dose-n8h3adc>, dostęp 15.11.2017 r.) i 78,33 € za opakowanie 50 mg po 30 saszetek (tj. 331,59 zł wg. kursu NBP z dnia 15.11.2017, źródło: <https://www.pharmanity.com/medicaments/androgel-50-mg-gel-en-sachet-dose-n81cbn4>, dostęp: 15.11.2017 r.) Niemniej jednak, w rekomendacji francuskiej HAS 2002 nie zaznaczono, czy rekomendacja dotyczy preparatu Androgel o stężeniu 1% czy 1,62%.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla preparatów testosteronu w postaci żeli

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2007 (Szkocja)	Tostran (testosteron w żelu 2%) u dorosłych mężczyzn w testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony klinicznie i w badaniach biochemicznych	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem <u>Uzasadnienie:</u> W rekomendacji zaznaczono, że żel Tostran stanowi alternatywę dla innych preparatów testosteronu w postaci żelu o podobnej sile działania i cenie, a także dla preparatów w postaci plastrów, u pacjentów wymagających podania transdermalnego. Wspomniano, że żel jest co najmniej tak skuteczny jak plastry, przy czym jest od nich tańszy.
SMC 2006 (Szkocja)	Testim (testosteron w postaci żelu, 50 mg/5g) u dorosłych mężczyzn w testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony klinicznie i w badaniach biochemicznych	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem <u>Uzasadnienie:</u> W rekomendacji zaznaczono, że żel Testim stanowi alternatywę dla innych preparatów testosteronu w postaci żelu o podobnej sile działania i cenie, a także dla preparatów w postaci plastrów, u pacjentów wymagających podania transdermalnego. Wspomniano, że żel jest co najmniej tak skuteczny jak plastry, przy czym jest od nich tańszy.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2003 (Szkocja)	Testogel (testosteron w postaci żelu) w testosteronowej terapii zastępczej u dorosłych mężczyzn z hipogonadyzmem	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem <u>Uzasadnienie:</u> Zaznaczono, że lek Testogel stanowi alternatywę dla preparatów testosteronu w postaci plastrów u pacjentów wymagających podania transdermalnego. Żel jest co najmniej tak samo skuteczny jak plastry i kosztuje mniej, co czyni go technologią kosztowo efektywną.
HAS 2002 (Francja)	Androgel (testosteron w postaci żelu, 25 mg i 50 mg, op. po 30 i 100 saşetek) u dorosłych mężczyzn w testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony klinicznie i w badaniach biochemicznych	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Brak uzasadnienia. W rekomendacji wskazano poziom refundacji w wysokości 65%

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 29. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Belgia	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Bułgaria	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Chorwacja	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Cypr	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Czechy	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Dania	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Estonia	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Finlandia	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Francja	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Grecja	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Hiszpania	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Holandia	100%	brak	brak
Irlandia	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Islandia	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Liechtenstein	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Litwa	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Luksemburg	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Łotwa	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Malta	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Niemcy	100%	brak	brak
Norwegia	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Portugalia	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Rumunia	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Słowacja	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Słowenia	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Szwajcaria	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Szwecja	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Węgry	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Wielka Brytania	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie
Włochy	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie	produktu nie ma w obrocie

*pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2016 rok (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 28.07.2017. Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Androtop (testosteron żel 1,62%) jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), tj. w Holandii i Niemczech. W obu poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z tych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. W pozostałych wymienionych krajach, w tym w żadnym o poziomie PKB zbliżonym do Polski, produktu tego nie ma w obrocie, jedynie w Belgii i Luksemburgu jest dostępny, ale nie podlega refundacji. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.09.2017, znak PLA.4604.746.2017.PB (data wpływu do AOTMiT 13.09.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Androtop (testosteronum), żel, 16,2 mg/g, 1 poj. 88 g, kod EAN 5909991290849 we wskazaniu: „do stosowania u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne”.

Produkt leczniczy Androtop nie był do tej pory oceniany w Agencji i nie podlega refundacji.

Wnioskodawca został dwukrotnie poinformowany o wyborze złego komparatora, a tym samym niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku z wymaganiami względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz niezgodności z wytycznymi HTA. W związku z faktem, że na dzień złożenia wniosku testosteron w kapsułkach był formalnie refundowany wnioskodawca odmówił przeprowadzenia porównania z właściwym komparatorem.

Problem zdrowotny

Hipogonadyzm męski jest zespołem objawów klinicznych spowodowanych brakiem lub zmniejszeniem syntezy testosteronu. Klasycznie dzieli się na pierwotny i wtórny. Dodatkowo wyróżnia się hipogonadyzm mieszany (związany z wiekiem).

Przyczyną hipogonadyzmu może być zaburzenie czynności jąder bądź jednego lub kilku poziomów osi podwzgórze-przysadka-gonady.

U mężczyzn w średnim wieku częstość występowania biochemicznego hipogonadyzmu wynosi 2,1-12,8%. Wskaźnik rozpowszechnienia obniżonego poziomu testosteronu wraz z objawami hipogonadyzmu u mężczyzn w wieku 40-79 wynosi ok. 2,1-5,7%. Hipogonadyzm częściej występuje u starszych mężczyzn z otyłością, schorzeniami towarzyszącymi i złym stanem zdrowia.

Diagnostyka oparta jest o rozpoznanie objawów przedmiotowych i podmiotowych niedoboru androgenów oraz oznaczanie obniżonego stężenia testosteronu w surowicy krwi.

W przypadku hipogonadyzmu występującego w okresie przedpokwitaniowym dominują cechy braku lub opóźnionego dojrzewania płciowego, a w popokwitaniowym występuje zwykle mniejsza ekspresja objawów związanych z niedoborem testosteronu.

U chorych, u których nie stymuluje się spermatogenezy, stosuje się preparaty testosteronu, a w terapii zaburzeń spermatogenezy i hipogonadyzmu – hCG hMG.

Alternatywne technologie medyczne

Z danych literaturowych oraz z opinii ekspertów wynika, że chorych z hipogonadyzmem zarówno pierwotnym, jak i wtórnym, u których nie stymuluje się spermatogenezy, należy leczyć preparatami testosteronu.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2017 r., poz. 105), od dnia 1 listopada 2017 we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce nie jest finansowany żaden produkt leczniczy zawierający testosteron.

Do dnia 31 października 2017 refundowany był testosteron w postaci kapsułek (Undestor Testocaps), który mniej więcej od połowy 2016 roku z nieznanых powodów drastycznie zmniejszył sprzedaż i obecnie jest praktycznie niedostępny na rynku. Z danych sprzedażowych IMS wynika, że na polskim rynku dostępne są obecnie preparaty testosteronu w postaci żelu (Androtop, Tostran, Testim) i w postaci roztworów do wstrzykiwań (Omnadren, Testosteronum prolongatum Jelfa, Nebido). Jednocześnie testosteron w postaci roztworu do wstrzykiwań ma największy udział w rynku, a zatem stanowi główną technologię alternatywną dla ocenianego produktu leczniczego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie przeprowadzono analizy skuteczności w porównaniu do testosteronu w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie testosteronu w żelu z testosteronem w kapsułkach przez wspólny komparator – placebo. Spośród dwóch punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego jedynie średnia zmiana stężenia testosteronu względem wartości wyjściowej była istotnie statystycznie większa w grupie testosteronu w żelu niż w grupie undekanianu testosteronu. Poziom testosteronu na koniec badania nie różnił się w sposób istotny statystycznie w obu grupach.

W AKL nie uwzględniono istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących np. jakości życia pacjentów w ocenianym wskazaniu.

Wyniki w zakresie skuteczności praktycznej na podstawie przedłużonej fazy badania Kaufman 2011 (Kaufman 2012) wskazują, że spośród 191 pacjentów w 364 dniu:

- prawidłowy poziom testosteronu osiągnęło 77,9% przyjmujących testosteron oraz 87% stosujących placebo w trakcie zasłepionej fazy;
- żaden pacjent nie przekroczył górnej granicy stężenia testosteronu we krwi,
- średnie maksymalne stężenie testosteronu we krwi dla wszystkich pacjentów wyniosło 698 ng/dl,
- w normie utrzymywało się średnie stężenie estradiolu dla obu grup,
- w normie utrzymywało się również średnie stężenie dihydrosteronu dla obu grup, za wyjątkiem grupy leczonej wcześniej placebo i otrzymującej w trakcie otwartej fazy 3,75 g dawkę testosteronu, w której stężenie dihydrosteronu przekroczyło górną granicę normy.

Analiza bezpieczeństwa

Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa w porównaniu do testosteronu w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Odstąpiono również od wykonania pośredniego porównania testosteronu w żelu z undekanianem testosteronu ze względu na dużą heterogeniczność badań włączonych do AKL wnioskodawcy. Przedstawiono jedynie porównanie częstości występowania niepożądanych zdarzeń w badaniach Kaufman 2011 (testosteron w żelu 1,62% vs placebo) i Emmelot-Vonk 2008 (testosteron w kapsułkach vs placebo) oraz wnioski z czterech badań dotyczących bezpieczeństwa testosteronu w rzeczywistej praktyce klinicznej.

W żadnym z włączonych do analizy badań nie odnotowano zgonów.

W badaniu Kaufman 2011 wśród pacjentów leczonych testosteronem w żelu 1,62% najczęściej obserwowano podwyższony poziom PSA, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej a także zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. U około 11% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. W pozostałych badaniach (Miller 2011, Kaufman 2012, Stahlman 2012, Morgentaler 2014) najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: sucha skóra i otarcia skóry, zakażenia górnych dróg oddechowych, podwyższona wartość PSA i zapalenia nosogardzieli, ból głowy i wysypka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują na efektywność kosztową wnioskowanej technologii w stosunku do komparatora (testosteron w kapsułkach), jednak w opinii Agencji przedłożona AE nie spełnia wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu MZ oraz jest niezgodna z wytycznymi HTA.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej przez Analityków Agencji zarówno przy uwzględnieniu PDD (wariant 1), jak i przy uwzględnieniu dawkowania poszczególnych leków zgodnie z ich ChPL (wariant 2) wykazały, że terapia preparatem Androtop jest z perspektywy pacjenta tańsza odpowiednio o ok. [redacted] niż żelem Testim, o ok. [redacted] niż żelem Tostran oraz tańsza niż Nebido w ampułkach (o ok. [redacted]) i w fiolkach ([redacted]). 30 - dniowa terapia preparatem Androtop jest droższa niż preparatami Omnadren 250 ([redacted]) i Testosteronum prolongatum Jelfa ([redacted]).

Z perspektywy NFZ terapia preparatem Androtop jest droższa od każdej z terapii pozostałymi preparatami testosteronu o ok. [redacted] przy uwzględnieniu dawkowania na podstawie PDD i o ok. [redacted] przy uwzględnieniu dawkowania na podstawie ChPL.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki AWB wskazują, że pozytywna decyzja refundacyjna z perspektywy płatnika publicznego będzie oznaczała dodatkowe wydatki w wysokości ok. 1,7 mln zł w pierwszym roku i ok. 2 mln zł w drugim roku refundacji. Z perspektywy wspólnej wydatki wzrosną o ok. 1,2 mln zł w pierwszym roku i o ok. 1,5 mln zł w drugim roku.

Ograniczenie AWB stanowi fakt, że założenie dotyczące populacji docelowej w wariantie najbardziej prawdopodobnym przyjęto na podstawie niewystarczająco uzasadnionych oszacowań wnioskodawcy. Biorąc pod uwagę opinie ekspertów należy rozważyć możliwy wzrost liczby chorych leczonych testosteronem, co może

skutkować wydatkami z budżetu NFZ bliższymi wariantowi maksymalnemu czyli ok. 2,85 mln zł zarówno w pierwszym jak i w drugim roku refundacji. Dodatkowe wydatki z perspektywy wspólnej w wariantcie maksymalnym wzrosłyby w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundowaniu leku Androtop o ok. 2,27 mln zł w każdym roku refundacji.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do żelu Androtop. Odnaleziono jedynie 4 rekomendacje pozytywne, w tym trzy z ograniczeniem dla innych preparatów testosteronu w postaci żelu. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na to że preparaty w postaci żelu są co najmniej tak samo skuteczne jak plastry, a jednocześnie tańsze od nich. Należy jednak mieć na uwadze, że preparaty Tostran 2%, Testim 1% i Testogel 1% mają inne stężenie testosteronu niż 1,62% żel Androtop. Na rynku dostępny jest produkt leczniczy Androgel, który ma takie samo stężenie substancji czynnej jak preparat Androtop, tj. 1,62%. Nie jest on jednak zarejestrowany w Polsce. Jego cena na podstawie danych z francuskich aptek internetowych wynosi 59,90 € za opakowanie 25 mg po 30 saszetek (tj. 253,57 zł wg. kursu NBP z dnia 15.11.2017, źródło: <https://www.pharmanity.com/medicaments/androgel-25-mg-gel-en-sachet-dose-n8h3adc>, dostęp 15.11.2017 r.) i 78,33 € za opakowanie 50 mg po 30 saszetek (tj. 331,59 zł wg. kursu NBP z dnia 15.11.2017, źródło: <https://www.pharmanity.com/medicaments/androgel-50-mg-gel-en-sachet-dose-n81cbn4>, dostęp: 15.11.2017 r.)

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji musi być w pierwszej kolejności aktualna praktyka medyczna, która najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez ocenianą technologię. W związku z faktem, że od lipca 2016 roku produkt leczniczy Undestor Testocaps nie jest dostępny na rynku (co wynika z danych refundacyjnych DGL, danych sprzedażowych IMS, a także założeń BIA wnioskodawcy) nie może on stanowić głównego komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej. Ponadto z informacji uzyskanych od MSD Polska Sp. z o.o, Podmiotu Odpowiedzialnego dla leku Undestor Testocaps, wynika, że zgodnie z decyzjami Ministra Zdrowia z dnia 18.09.2017 roku nr ROLW/13K/2124/36W oraz RW/13K/2124/36W dla produktu leczniczego Undestor Testocaps (testosteronum), kaps., 40mg, 60 szt., EAN 5909990665082, wygaśnięciu ulegają decyzje refundacyjne nr 13/2124/25W oraz ROL/13K/2124/35W. Oznacza to, że od dnia 1 listopada 2017 r. produkt Undestor Testocaps nie będzie objęty refundacją. Stanowi to dodatkowy argument na rzecz konieczności przeprowadzenia porównania leku Androtop z aktualną praktyką medyczną, a więc z testosteronem we wstrzykiwaczu.</p> <p>Chociaż na dzień złożenia wniosku Undestor Testocaps był jedyną refundowaną technologią alternatywną dla leku Androtop, to nie był on w rzeczywistości dostępny dla pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Agencja podtrzymuje swoje stanowisko, że wnioskodawca powinien przedstawić porównanie z testosteronem we wstrzykiwaczu, który stanowi obecnie główną alternatywę dla wnioskowanego leku. Ponadto należy przedstawić porównanie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi testosteron w żelu. W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4. ust. 1 pkt 3-5 oraz § 4. ust. 2-3 Rozporządzenia,</p> <p>§ 5. ust. 1-12 Rozporządzenia</p> <p>§ 6. ust. 1-6 Rozporządzenia</p> <p>§ 8 Rozporządzenia</p>	NIE	Nie przedstawiono porównania z właściwym komparatorem.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- Nie zamieszczono informacji o wkładzie poszczególnych autorów w opracowaniu analiz;
- Nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów eksperta na którego opinię powołuje się wnioskodawca w AWB;

Analiza problemu decyzyjnego:

- Wybór komparatorów nie został uzasadniony w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną. Wyjaśnienie: jako komparatora nie uwzględniono testosteronu w postaci iniekcji do wstrzykiwań, który jest najczęściej stosowaną technologią medyczną w ocenianym wskazaniu;
- Nie przeprowadzono dodatkowego porównania z innymi komparatorami. Wyjaśnienie: jako komparatora nie uwzględniono innych niż Androtop leków zawierających testosteron w postaci żelu dostępnych na polskim rynku;

Analiza kliniczna:

- Nie wyszukano danych na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej dla porównania z właściwym komparatorem;
- Strategia wyszukiwania nie została opracowana odpowiednio do zdefiniowanego problemu decyzyjnego. Wyjaśnienie: strategia wyszukiwania nie uwzględnia prawidłowego w opinii analityków komparatora;

Analiza ekonomiczna:

- Zastosowano nieodpowiednią technikę analityczną. Wyjaśnienie: w opinii Agencji porównanie z preparatem Undestor Testocaps powinno zostać wykonane techniką minimalizacji kosztów ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących w bezpośredni sposób wyższości testosteronu w żelu nad testosteronem w kapsułkach;

Analiza wpływu na budżet:

- Oszacowanie populacji docelowej w wariancie najbardziej prawdopodobnym nie zostało wystarczająco wyjaśnione.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Aversa 2010	A. Aversa, R. Bruzziches, D. Francomano, G. Spera, and A. Lenzi. Efficacy and safety of two different testosterone undecanoate formulations in hypogonadal men with metabolic syndrome. <i>J. Endocrinol. Invest.</i> 33: 776-783, 2010
Cavallini 2004	G. Cavallini, S. Caracciolo, G. Vitali, F. Modenini, G. Biagiotti. Carnitine versus androgen administration in the treatment of sexual dysfunction, depressed mood, and fatigue associated with male aging. <i>Urology</i> 63: 641–646, 2004.
Emmelot-Vonk 2008	Emmelot-Vonk MH1, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, Grobbee DE, van der Schouw YT. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. <i>JAMA.</i> 2008 Jan 2;299(1):39-52.
Kaufman 2011	Kaufman JM, Miller MG, Garwin JL, Fitzpatrick S, McWhirter C, Brennan JJ. Efficacy and safety study of 1.62% testosterone gel for the treatment of hypogonadal men. <i>J Sex Med.</i> 2011 Jul;8(7):2079-89.
Kaufman 2012	Kaufman JM, Miller MG, Fitzpatrick S, McWhirter C, Brennan JJ. One-year efficacy and safety study of a 1.62% testosterone gel in hypogonadal men: results of a 182-day open-label extension of a 6-month double-blind study. <i>J Sex Med.</i> 2012 Apr;9(4):1149-61.
Miller 2011	Miller J, Britto M, Fitzpatrick S, McWhirter C, Testino SA, Brennan JJ, Zumbrennen TL. Pharmacokinetics and relative bioavailability of absorbed testosterone after administration of a 1.62% testosterone gel to different application sites in men with hypogonadism. <i>Endocr Pract.</i> 2011 Jul-Aug;17(4):574-83.
Morgentaler 2014	Morgentaler A, Benesh JA, Denes BS, Kan-Dobrosky N, Harb D, Miller MG. Factors influencing prostate-specific antigen response among men treated with testosterone therapy for 6 months. <i>J Sex Med.</i> 2014 Nov;11(11):2818-25.
Stahlman 2012	Stahlman J, Britto M, Fitzpatrick S, McWhirter C, Testino SA, Brennan JJ, Zumbrennen TL. Effects of skin washing on systemic absorption of testosterone in hypogonadal males after administration of 1.62% testosterone gel. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2012 Feb;28(2):271-9.
Zhang 2012	Zhang XW, Liu ZH, Hu XW, Yuan YQ, Bai WJ, Wang XF, Shen H, Zhao YP. Androgen replacement therapy improves psychological distress and health-related quality of life in late onset hypogonadism patients in Chinese population. <i>Chin Med J (Engl).</i> 2012 Nov;125(21):3806-10.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

EAU 2016	Dohle G.R, Arver S, Bettocchi C, Jones T.H, Kliesch S, Punab M. EAU Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology 2016
ENDO 2010	Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2010 Jun;95(6):2536-59
HAS 2002	Haute Autorite de sante, rekomendacja: Androgel 25 mg i 50 mg, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_399409/fr/androgel-25mg-gel-androgel-50mg-gel-boite-de-30-sachets-boite-de-100-sachets
ICSM 2015	Khera M, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McCullough A, Morgentaler A, Torres LO, Salonia A. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). <i>J Sex Med.</i> 2016 Dec;13(12):1787-1804.
ISSAM 2015	Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, Morgentaler A. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. <i>Aging Male.</i> 2015 Mar; 18(1): 5–15.
ISSM 2015	Dean JD, McMahon CG, Guay AT, Morgentaler A, Althof SE, Becher EF, Bivalacqua TJ, Burnett AL, Buvat J, El Meliagy A, Hellstrom WJ, Jannini EA, Maggi M, McCullough A, Torres LO, Zitzmann M. The International Society for Sexual Medicine's Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men. <i>J Sex Med.</i> 2015 Aug;12(8):1660-86.
SIE 2014	Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, Corona G, Ferlin A, Francavilla S, Santi D, Maggi M. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. <i>J Endocrinol Invest.</i> 2015 Jan;38(1):103-12.
SMC 2003	Scottish Medicines Consortium, rekomendacja: Testosterone gel (Testogel®), http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Testosterone_gel_Testogel_174/Testosterone_gel_Testogel_
SMC 2006	Scottish Medicines Consortium, rekomendacja: Testosterone 50mg/5g gel (Testim), http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Testosterone_50mg_5g_gel_Testim/Testosterone_50mg_5g_gel_Testim
SMC 2007	Scottish Medicines Consortium, rekomendacja: testosterone 2% gel (Tostran), http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/372_07_testosterone_gel_Tostran_ProStrakan/testosterone_2_gel_Tostran_

SMSNA 2015 Sexual Medicine Society of North America (SMSNA) Consensus Statement and White Paper1 Executive Summary: Adult Onset Hypogonadism (AOH), 2015, <http://www.smsna.org/V1/about/position-statements>

Pozostałe publikacje

Arver 2014 Arver S, Luong B, Fraschke A, Ghatnekar O, Stanistic S, Gultyev D, Müller E. Is testosterone replacement therapy in males with hypogonadism cost-effective? An analysis in Sweden. J Sex Med. 2014 Jan;11(1):262-72.

ChPL Androtop Charakterystyka Produktu Leczniczego Androtop

ChPL Omnadren 250 Charakterystyka Produktu Leczniczego 250

ChPL Nebido Charakterystyka Produktu Leczniczego Nebido

ChPL Testosteronum prolongatum Charakterystyka Produktu Leczniczego Testosteronum prolongatum

ChPL Testim Charakterystyka Produktu Leczniczego Testim

ChPL Undestor Testocaps Charakterystyka Produktu Leczniczego Undestor Testocaps

Rabjowski 2009 Rabjowski M, Zgliczyński W. Etiopatogeneza, rozpoznawanie i leczenie hipogonady-zmu u mężczyzn. Endokrynologia Polska Tom 60; Numer 3/2009.

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Androtop stosowanego w leczeniu hipogonadyzmu męskiego, [REDACTED], Warszawa, 2017
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Androtop stosowanego w leczeniu hipogonadyzmu męskiego, [REDACTED], Warszawa, 2017
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Androtop stosowanego w leczeniu hipogonadyzmu męskiego, [REDACTED], Warszawa, 2017
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony z analizą racjonalizacyjną dla leku Androtop stosowanego w leczeniu hipogonadyzmu męskiego, [REDACTED], Warszawa, 2017