



Rekomendacja nr 78/2017

z dnia 1 grudnia 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Androtop (testosteron) żel, 16,2 mg/g, 1 poj. 88g, we wskazaniu: do stosowania u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim (ICD-10: E29/ICD-10: E23), gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim ICD-10: E29/ICD-10: E23), gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Na wstępie podkreślenia wymaga fakt, że wybrana przez wnioskodawcę technologia alternatywna dla preparatu Androtop nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w omawianym wskazaniu. Jak wskazują dane przedstawione przez wnioskodawcę, jej użycie jest marginalne, podczas gdy około 45% udziału w rynku ma testosteron w roztworze do wstrzykiwania. Wnioskodawca uzasadnił wybór testosteronu w kapsułkach na komparator, jego obecnością na wykazie refundacyjnym, jednak od połowy 2016 r. nie raportowano jego refundacji i praktycznie nie był on dostępny dla pacjentów, zaś od listopada 2017 r. przestał figurować na wspomnianym wykazie. W ocenie Agencji główny komparator dla leku Androtop stanowi roztwór do iniekcji zawierający testosteron i porównanie z tą technologią powinno stanowić analizę główną w omawianym problemie decyzyjnym. Tym samym wyniki analiz porównujące wnioskowaną technologię względem testosteronu podawanego doustnie (analiza kliniczna oraz ekonomiczna) nie mają odpowiedniej wartości informacyjnej.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca porównał testosteron w żelu z testosteronem w kapsułkach metodą prównania pośredniego, ale ilościowe zestawienie wyników było



możliwe zaledwie dla dwóch surogatowych punktów końcowych w zakresie skuteczności i żadnego w zakresie bezpieczeństwa. Spośród punktów końcowych, dla których porównanie pośrednie było możliwe, tylko dla jednego różnice pomiędzy interwencjami uzyskały istotność statystyczną – dla średniej zmiany stężenia testosteronu względem wartości wyjściowej na korzyść interwencji.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej przez Agencję, wskazują że produkt Androtop będzie tańszy z perspektywy pacjenta od innych preparatów w postaci żelu, lecz droższy od najczęściej stosowanych produktów leczniczych zawierających testosteron w postaci roztworów do wstrzykiwania. Z perspektywy NFZ terapia Androtopem jest droższa od każdej innej terapii lekiem zawierającym testosteron uwzględnionej w obliczeniach własnych Agencji. Natomiast obliczenia wnioskodawcy w formie analizy użyteczności kosztów wskazują, że omawiana technologia jest efektywna kosztowo w porównaniu z testosteronem w kapsułkach, jednak w ocenie Agencji nie są one wiarygodne z uwagi na dobór komparatora.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie wnioskowanego preparatu spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o około 1,7 mln PLN w pierwszym roku oraz około 2 mln PLN w drugim roku. Zaznaczyć należy, że w tej analizie wnioskodawca nie uwzględnił komparatora, który był uwzględniony w analizie klinicznej oraz ekonomicznej, co kwestionuje zasadność przedstawionych porównań z testosteronem w kapsułkach w ramach ww. analiz.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Androtop żel, 16,2 mg/g, 1 poj. 88g, kod EAN 5909991290849, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi: .

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

- hipogonadyzm pierwotny (hipergonadotropowy, ICD-10: E29 – zaburzenia czynności jąder), związany z upośledzeniem czynności jąder;
- hipogonadyzm 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 najczęściej występuje u starzejących się mężczyzn, przeważnie otyłych, z towarzyszącym zależnym od wieku obniżeniem poziomu testosteronu.

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

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 około 2,1-5,7%. Hipogonadyzm najczęściej występuje u starszych mężczyzn z otyłością, schorzeniami towarzyszącymi i złym stanem zdrowia, jednak stężenie testosteronu maleje z wiekiem, również u zdrowych mężczyzn.

Charakterystyczne cechy dla hipogonadyzmu pojawiającego się w okresie przedpokwitaniowym to brak lub opóźnione dojrzewanie płciowe. Objawia się to małymi jądrami i prąciem, wysokim wzrostem, nieprawidłowymi proporcjami ciała, zmniejszoną masą mięśniową, zwiększoną masą tłuszczową, wysokim tembrem głosu, brakiem łysienia androgenowego oraz obrakiem owłosienia typu męskiego a czasem ginekomastią. Hipogonadyzm pojawiający się w okresie pokwitaniowym, charakteryzuje się: przerezeniem owłosienia płciowego, osłabionym libido, dysfunkcjami erekcji, oligospermią, azospermią, rzadko uderzeniami gorąca, zmniejszoną masą i siłą mięśniową, zmniejszoną gęstością mineralną kości, tendencją do zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz wzrost ryzyka miażdżycy.

Alternatywna technologia medyczna

W hipogonadyzmie stosowana jest terapia testosteronem lub gonadotropinami. Celem terapii jest utrzymanie poziomu testosteronu w zakresie stężenia fizjologicznego, co pozwala na poprawę jakości życia, funkcjonowania seksualnego, siły mięśni oraz gęstości kości. W zależności od typu hipogonadyzmu i wieku chorego leczenie zmierza do wyrównania niedoboru testosteronu lub także do indukcji spermatogenezy.

Testosteronową terapię zastępczą w hipogonadyzmie pierwotnym i wtórnym można stosować u mężczyzn, u których nie stymuluje się spermatogenezy.

Aktualnie testosteron jest stosowany:

- doustnie – undekanian testosteronu;
- domięśniowo – estry długodziałające olejowe zwiesiny enatanu, cypionianu, propionianu lub undecylanu testosteronu;
- podpoliczkowo i podjęzykowo;
- w preparatach podskórnych – preparaty testosteronu o przedłużonym działaniu.

W terapii zaburzeń spermatogenezy i hipogonadyzmu stosuje się również 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. Leczenie 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.

W momencie składania wniosku, jedynym refundowanym lekiem w Polsce zawierającym testosteron był lek Undestor Testocaps, lecz od 1 listopada 2017 roku nie jest już objęty refundacją. Aktualnie nie jest dostępna refundowana terapia testosteronem.

Wnioskodawca, jako terapię alternatywną dla produktu leczniczego Androtop, wskazał Undestor Testocaps (testosteron w postaci kapsułek). Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych, komparatorem dla ocenianej interwencji musi być w pierwszej kolejności aktualna praktyka medyczna, która najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez ocenianą technologię. W związku z tym wnioskodawca powinien przedstawić porównanie z testosteronem w postaci roztworu do wstrzykiwań, który na dzień składania wniosku miał największy udział w rynku leków zawierających

testosteron. W przypadku rozpatrywania również technologii stosowanych marginalnie, dodatkowo wnioskodawca powinien przedstawić porównanie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi testosteron w żelu, niezależnie od jego stężenia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Androtop zawiera substancję czynną testosteron w postaci żelowej. Testosteron oraz jego główny metabolit digydrottestosteron (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 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.

Testosteron zmniejsza również wydzielanie gonadotropin przez przysadkę.

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Androtop jest wskazany u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Androtop we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił:

- 3 randomizowane badania kliniczne (RCT – ang. *randomized clinical trial*) porównujące testosteron 1,62% w żelu z placebo:
 - Kaufman 2011 (publikacja główna: Kaufman 2011 – dot. randomizowanej fazy badania; pozostałe: Kaufman 2012 – dot. fazy przedłużonej badania oraz Morgentaler 2014); okres obserwacji: 182 dni; liczba pacjentów: 274 w tym otrzymywało testosteron w żelu: 234, otrzymywało placebo: 40 pacjentów;
 - ZA-304 oraz ZA-305 (główna publikacja badania: KIM 2016); okres obserwacji: 119 dni liczba pacjentów: 171 w tym otrzymywało testosteron w żelu: 43 pacjentów z badania ZA-304 oraz 42 pacjentów z badania ZA-305, otrzymywało placebo: 45 pacjentów z badania ZA-304 oraz 41 pacjentów z badania ZA-305;
- 4 badania RCT porównujące undekanian testosteronu w postaci kapsułek z placebo:
 - Cavallini 2004 (główna publikacja badania: Cavallini 2004) - okres obserwacji: 6 miesięcy; liczba pacjentów: 150 (z czego 20 pacjentów przerwało leczenie)

- Emmelot-Vonk 2008 (publikacja główna: Emmelot-Vonk 2008; pozostałe: Nakhai 2006, Nakhai-Pour 2007, Emmelot-Vonk 2011) - okres obserwacji: 6 miesięcy; liczba pacjentów: 237;
- Aversa 2010 (główna publikacja badania: Aversa 2010) - okres obserwacji: 12 miesięcy; liczba pacjentów: 52;
- Zhang 2012 (główna publikacja badania: Zhang 2012) - okres obserwacji: 6 miesięcy; liczba pacjentów: 160;
- W ramach bezpieczeństwa uwzględniono badania:
 - Miller 2011 - okres obserwacji: 36 dni liczba pacjentów: 36;
 - Kaufman 2012 - okres obserwacji: całość badania Kaufman 2012 364 dni; liczba pacjentów: 191;
 - Stahlman 2012 - okres obserwacji: 21 dni; liczba pacjentów: 24;
 - Morgentaler 2014 - okres obserwacji: 6 miesięcy; liczba pacjentów: 234.

Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane:

- Badanie Kaufman 2011 charakteryzuje się:
 - Wysokim ryzykiem popełnienia błędu utraty;
 - Niskim ryzykiem popełnienia błędu selekcji, błędu wykonania, popełnienia błędu detekcji;
 - Nieznane jest ryzyko popełnienia błędu raportowania;
 - Ogólna jakość oceniona została na wysoką.
- Badanie ZA-304 oraz ZA-305 charakteryzuje się:
 - Niskim ryzykiem popełnienia błędu wykonania oraz błędu raportowania;
 - Nieznane jest ryzyko popełnienia błędu selekcji, błędu detekcji, błędu utraty.
- Badanie Cavallini 2004 charakteryzuje się:
 - Wysokim ryzykiem popełnienia błędu utraty;
 - Niskim ryzykiem popełnienia błędu raportowania;
 - Nieznane jest ryzyko popełnienia błędu selekcji, błędu wykonania oraz błędu detekcji;
 - Ogólna jakość została oceniona na wysoką.
- Badanie Emmelot-Vonk 2008 charakteryzuje się:
 - Wysokim ryzykiem popełnienia błędu utraty;
 - Niskim ryzykiem popełnienia błędu selekcji, błędu wykonania oraz błędu raportowania;
 - Nieznane jest ryzyko popełnienia błędu detekcji;
 - Ogólna jakość oceniona została na wysoką.
- Badanie Aversa 2010 charakteryzuje się:
 - Niskim ryzykiem popełnienia błędu wykonania, błędu raportowania oraz błędu utraty;
 - Nieznane jest ryzyko popełnienia błędu selekcji oraz detekcji.
- Badanie Zhang 2012 charakteryzuje się:

- Niskim ryzykiem popełnienia błędu selekcji oraz raportowania;
- Nieznany ryzykiem popełnienia wykonania, detekcji oraz utraty.

Należy mieć na uwadze, że w związku zastrzeżeniami Agencji dotyczącymi wyboru komparatora przez wnioskodawcę, wyniki porównania wnioskowanej technologii z testosteronem w kapsułkach przedstawione poniżej nie stanowią analizy głównej i mają wyłącznie charakter pomocniczy.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego, stosowanie testosteronu w żelu 1,62% vs undekanian testosteronu w kapsułkach, wiązało się z istotną statystycznie różnicą na korzyść Androtopu dla jednego surogatowego punktu końcowego:

- Średnia zmiana stężenia testosteronu względem wartości wyjściowej:
 - średnia różnica (MD - Mean Difference) wynosiła 315,22 (95% CI:207,25;423,19).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla jednego surogatowego punktu końcowego:

- Poziom testosteronu na koniec badania:
 - średnia różnica (MD) wynosiła 132,53 (95% CI: -30,46; 295,52).

Bezpieczeństwo

W związku z dużą heterogenicznością badań odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego bezpieczeństwa testosteronu w żelu z undekanianem testosteronu.

W badaniu Kaufman 2011 wśród pacjentów leczonych testosteronem w żelu 1,62% najczęściej obserwowano: podwyższony poziom PSA u 23 pacjentów (9,8%) zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej u 20 pacjentów (8,5%) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej u 16 pacjentów (6,8%). 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. W żadnym z włączonych do analizy badań nie odnotowano zgonów.

W badaniu Emmelot-Vonk 2008 wśród pacjentów leczonych testosteronem w kapsułkach obserwowano: podwyższony poziom PSA u 3 pacjentów (2,7%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej u 11 pacjentów (10,6%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej u 7 pacjentów (6,7%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe u 10 pacjentów (9,6%). Poważne zdarzenia niepożądane zanotowano u 5 pacjentów (4,4%), natomiast u 11 pacjentów (9,7%) zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia.

Odnaleziono również następujące doniesienia instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków:

- Komunikat Europejskiej Agencji Leków z dnia 28.11.2004, który został przyjęty przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, 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.
- Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) wydała dwa komunikaty odnoszące się do 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.

- o 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.

Skuteczność praktyczna

Skuteczność praktyczna została oceniona na podstawie badania obserwacyjnego Kaufman 2012 będącego kontynuacją randomizowanych badań klinicznych Kaufman 2011. Spośród 191 pacjentów 78,4% wcześniej leczonych testosteronem oraz 69,2% pacjentów otrzymujących wcześniej placebo miało testosteron mieszczący się w prawidłowym zakresie w 266 dniu badania oraz odpowiednio 77,9% oraz 87% w 364 dniu.

Średnie dobowe stężenie testosteronu w badaniu Kaufman 2012 u pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali testosteron było w normie, natomiast u pacjentów przyjmujących placebo w trakcie badania Kaufman 2011, mieściło się w normalnym zakresie, z wyjątkiem 2 godziny u przyjmujących dawkę 1,25g oraz w 12 godzinie u przyjmujących dawkę 5,0g.

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.

Ograniczenia analizy

Wiarygodność analizy klinicznej jest uzależniona w głównej mierze od poprawnego wyboru komparatora. Porównanie przedstawione przez wnioskodawcę względem testosteronu w kapsułkach (Undestor Testocaps) ma wyłącznie charakter pomocniczy, gdyż produkt ten:

- zgodnie z danymi NFZ nie jest dostępny na polskim rynku od połowy 2016 roku i pomimo obecności na wykazie refundowanych leków (...) nie odnotowano jego refundacji w okresie poprzedzającym niniejszą ocenę;
- nie stanowił powszechnej praktyki klinicznej, na co wskazują udziały w rynku poszczególnych postaci testosteronu przedstawione przez samego wnioskodawcę w oparciu o dane IMS za 2016 r. - największy udział w rynku (ok. 45% mimo braku refundacji) osiągnął preparat Omnadren 250 (roztwór testosteronu do wstrzykiwań), a najmniejszy udział (bliski zeru) preparaty Tostran (żel) i Undestor Testocaps (kapsułki).

Wobec powyższego, w ocenie Agencji, dokonane przez wnioskodawcę porównanie nie stanowi wiarygodnego punktu odniesienia dla omawianego problemu decyzyjnego. W celu uzupełnienia analizy klinicznej powinno zostać wykonane porównanie ocenianej technologii z testosteronem w roztworze do wstrzykiwań, a także pomocniczo z innymi preparatami zawierającymi testosteron w żelu.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ również następujące aspekty:

- brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z komparatorem; dokonano porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo), jednak wnioskowanie na tej podstawie jest ograniczone, co wynika z charakteru samej metody; należy jednocześnie mieć na uwadze, że przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe zaledwie dla dwóch punktów końcowych dot. skuteczności, zaś w przypadku

oceny bezpieczeństwa nie było możliwe dla żadnego punktu końcowego z uwagi na heterogeniczność badań;

- brak wyników dla punktów końcowych związanych z przebiegiem choroby, a także z jakością życia, na którą może mieć wpływ forma podaży testosteronu; przedstawione wyniki dotyczą zastępczych punktów końcowych i nie nawiązują do minimalnej, klinicznie istotnej różnicy w wynikach; ponadto, zgodnie z opiniami ekspertów wnioskowanie o skuteczności testosteronu wyłącznie na podstawie wyników badań hormonalnych nie jest wystarczające.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie proponuje instrumentu podziału ryzyka (RSS – ang. *Risk Sharing Scheme*).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. Progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach oceny ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA – *cost-utility analysis*) dla porównania testosteronu w żelu (Androtop) z testosteronem w kapsułkach (Undestor Testocaps). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta) w horyzoncie dożywotnym, gdzie w przypadku rozpoznania zespołu 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). Przyjęto stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych. W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- koszty substancji czynnych w tym: żelu Androtop, Undestor Testocaps oraz substancji stosowanych w leczeniu depresji;
- koszty monitorowania leczenia testosteronem;
- koszty leczenia powikłań.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, niezależnie od przyjętej perspektywy obliczeń, stosowanie żelu Androtop zamiast Undestor Testocaps jest droższe, ale bardziej skuteczne, zarówno w zespole Klinefeltera jak i LOH.

Oszacowany inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) wynosi:

- W zespole Klinefeltera:
 - 75 918 zł/QALY z perspektywy NFZ
 - 108 963 zł/QALY z perspektywy wspólnej
- W LOH:
 - 78 471 zł/QALY z perspektywy NFZ
 - 112 784 zł/QALY z perspektywy wspólnej

Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, co czyni omawianą technologię efektywną kosztowo. Wobec powyższego cena progowa dla ocenianego leku byłaby wyższa od ceny zaproponowanej we wniosku refundacyjnym.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki ICUR analizy jednokierunkowej dla populacji LOH, wahały się między +87% a -32%. Największy wzrost 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). Natomiast 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).

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.

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.

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewność oszacowań, dotyczące skuteczności powinny mieć również zastosowanie do oceny użyteczności kosztowej.

Ponadto, w ocenie Agencji, przy braku wiarygodnych wyników analizy klinicznej wskazujących na przewagę ocenianej technologii nad komparatorem, analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana techniką minimalizacji kosztów.

Obliczenia własne Agencji

Agencja dokonała obliczeń własnych w formie analizy minimalizacji kosztów, w ramach których obliczone zostały koszty 30-dniowej terapii testosteronem w żelu (Androtop, Testim, Tostran) oraz roztworu do iniekcji (Omandren, Testosteronum prolongatum Jelfa, Nebido w ampułkach i Nebido w fiolkach).

W obliczeniach uwzględniono różnicę w kosztach stosowania poszczególnych terapii i wykonano je w 2 wariantach uzależnionych od przyjętego dawkowania:

1. uwzględniono dawkowanie takie samo jak w analizach wnioskodawcy;
2. wzięto pod uwagę zalecane wielkości i liczby dawek poszczególnych leków zgodnie z ich Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

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 o ok. [] niż Nebido w ampułkach i w fiolkach (o ok. []). Jednocześnie 30-dniowa terapia preparatem Androtop jest droższa niż preparatami Omnadren 250 (o ok. []) i Testosteronum prolongatum Jelfa (o ok. []).

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 o ok. [] niż Nebido w ampułkach i w fiolkach (o ok. []). Leczenie preparatem Androtop jest droższe niż preparatami Omnadren 250 (o ok. []) i Testosteronum prolongatum Jelfa (o ok. []).

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

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. Zm).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących bezpośrednio wyższą skuteczność wnioskowanego leku nad preparatem Undestor Testocaps w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności opisane 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 złotych. Cena ta jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto. Wyliczona cena urzędowa netto wynosi 68,69 złotych.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, dla horyzontu czasowego obejmującego 2 lata. W analizie uwzględniono koszty innych zarejestrowanych w Polsce preparatów testosteronu oraz dodatkowe koszty podania leków w postaci roztworów do wstrzykiwań. W analizie nie uwzględniono kosztów wskazanego przez wnioskodawcę komparatora, argumentując to brakiem sprzedaży w okresie od 2016 roku. Nie uwzględniono również kosztów monitorowania leczenia oraz leczenia działań niepożądanych, ponieważ uznano je za nieróżniące. Wnioskodawca nie przedstawił jednak żadnych dowodów potwierdzających to uzasadnienie.

Liczebność populacji pacjentów stosujących wnioskowaną technologię oszacowano na poziomie 833 (min. 554 – maks. 1420) osób w pierwszym roku oraz 1000 (min. 614 – maks. 1420) osób w drugim roku.

Rozpoczęcie finansowania produktu leczniczego Androtop w populacji docelowej spowoduje zwiększenie wydatków płatnika publicznego o około 1,7 mln złotych w pierwszym roku oraz o około 2 mln złotych w drugim roku refundacji. Z perspektywy wspólnej wydatki będą wyższe o około 1,2 mln złotych w pierwszym roku i 1,5 mln złotych w drugim roku finansowania.

Średni roczny koszt terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta przy podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie oznaczał oszczędności dla pacjenta około 70 złotych w pierwszym roku i około 80 złotych w drugim roku obowiązywania decyzji dla pacjenta.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy mają wpływ:

- Brak uwzględnienia produktu Undestor Testocaps jako komparatora, podczas gdy ten sam produkt został uwzględniony jako komparator w analizie klinicznej oraz ekonomicznej. Uargumentowano to brakiem sprzedaży produktu od połowy 2016 roku, aczkolwiek o ile brak wykazania w analizie tych kosztów jest słuszny, to jednocześnie skutkuje brakiem spójności między analizami i poddaje w wątpliwość zasadność przedstawienia porównań z tym produktem w ramach analizy klinicznej i ekonomicznej.
- Populacja w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym oraz założona przyszła sprzedaż produktu, mogą być w pewnym stopniu niedoszacowane. Jest to związane z tym, że poszczególne scenariusze nie różnią się całkowitą przyjętą populacją, u której można zastosować wnioskowaną technologię. Założono, że wprowadzenie kolejnego refundowanego preparatu nie spowoduje zmiany całkowitej liczby pacjentów leczonych testosteronem, co zostało poparte argumentem, iż zanik sprzedaży refundowanego preparatu Undestor Testocaps w połowie 2016 roku nie spowodował spadku ogólnej populacji pacjentów leczonych testosteronem. Argument ten jednak nie daje całkowitej pewności, ponieważ uzasadnienie dotyczy wyjścia produktu z rynku, a rozpatrywany scenariusz nowy dotyczy wejścia produktu na rynek, które może mieć 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. Eksperci kliniczni wskazują na populację około 1 milion mężczyzn z hipogonadyzmem w Polsce, jednak u większości jest niezdiagnozowany.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie został zaproponowany instrument dzielenia ryzyka przez wnioskodawcę.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

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

W ramach racjonalizacji wydatków rozpatrywano założenie odnośnie redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. W analizie oszacowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu z powodu wygaśnięcia praw ochronnych patentowej dla tej substancji.

Według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 8 dokument odnoszący się do praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu:

- European Association of Urology (EAU) 2016;
- Sexual Medicine Society of North America (SMSNA) 2015;
- Endocrine Society (ENDO) 2010;
- International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) 2015;
- International Society for Sexual Medicine's (ISSM) 2015;
- International Consultation for Sexual Medicine (ICSM) 2015;
- Canadian Men's Health Foundation (CMHF) 2015;
- Italian Society of Endocrinology (SIE) 2014.

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 testosteronową terapię zastępczą 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.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do żelu Androtop. Odnaleziono natomiast 4 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do innych preparatów testosteronu w postaci żelu, z czego:

- 1 pozytywną: Haute Autorité de Santé (HAS) 2002;
- 3 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami: Scottish Medicines Consortium (SMC) 2007, 2006 oraz 2003;

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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Androtop jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): w Niemczech i Holandii. 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.09.2017 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLA.4604.746.2017.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Androtop żel, 16,2 mg/g, 1 poj. 88g, kod EAN 5909991290849 we wskazaniu: do stosowania u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim (ICD-10: E29/ICD-10: E23), gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne; po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 141/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Androtop (testosteron) kod EAN: 5909991290849, we wskazaniach: do stosowania u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim (ICD-10: E29/ICD-10: E23), gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 141/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Androtop (testosteron) kod EAN: 5909991290849.
2. Raport nr OT.4350.17.2017. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego 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.