



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Ketoconazole HRA (ketoconazolum)**  
**we wskazaniu:**

leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych  
oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4330.5.2018

Data ukończenia: 26 kwietnia 2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Laboratoire HRA Pharma).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte Laboratoire HRA Pharma 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 2014 r., poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Laboratoire HRA Pharma.

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 r., 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 r., poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014 r., poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland Sp. z o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AACE</b>	American Association of Clinical Endocrinologists
<b>AAES</b>	The American Association of Endocrine Surgeons
<b>ACC</b>	rak kory nadnerczy (ang. <i>adrenocortical carcinoma</i> )
<b>ACEI</b>	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> )
<b>ACTH</b>	Hormone adenokortykotropowy
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	Analiza Racjonalizacyjna
<b>AW</b>	Analiza wrażliwości
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>BEL</b>	'Best evidence' rating level
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> )
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów
<b>CRH</b>	Kortykoliberyna (ang. <i>corticotropin releasing hormone</i> )
<b>CUA</b>	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DXM</b>	Deksametazon
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i> )
<b>EAS</b>	ektopowy zespół ACTH (ang. <i>Ectopic ACTH Syndrome</i> )
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ES</b>	Endocrine Society
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy (ang. <i>glucocorticoids</i> )
<b>Gy</b>	grej (jednostka dawki pochłoniętej, ang. <i>gray</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorite de Sante
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost – utility ratio</i> )

<b>ISPP</b>	cewnikowanie zatok skalistych (ang: <i>Inferior Petrosal Sinus Sampling</i> )
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>MC2</b>	Receptor mealanokortynowy
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OIOM</b>	Oddział Intensywnej Opieki Medycznej
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SBU</b>	Szwedzka Rada Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i> )
<b>SMC</b>	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
<b>SMR</b>	Standardowy wskaźnik śmiertelności (ang. <i>Standardized Mortality Ratio</i> )
<b>TSS</b>	przezklinowa selektywna adenomektomia (ang. <i>transsphenoidal selective adenomectomy</i> )
<b>T4</b>	Tyroksyna - hormon tarczycy
<b>Technologia</b>	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
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>UFC</b>	Wolny kortyzol w moczu (ang. <i>urinary free cortisol</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	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)
<b>Ustawa świadczeniach</b>	o Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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.
<b>ZC</b>	Zespół Cushinga

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	5
<b>1. Informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b> .....	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
3.1. <b>Technologia wnioskowana</b> .....	9
3.1.1. <b>Informacje podstawowe</b> .....	9
3.1.1.1. <b>Charakterystyka wnioskowanej technologii</b> .....	9
3.1.1.2. <b>Status rejestracyjny wnioskowanej technologii</b> .....	9
3.1.1.3. <b>Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii</b> .....	10
3.1.2. <b>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</b> .....	10
3.1.2.1. <b>Wnioskowany sposób finansowania</b> .....	10
3.1.2.2. <b>Wnioskowane wskazanie</b> .....	11
3.1.2.3. <b>Ocena analityków Agencji</b> .....	11
3.2. <b>Problem zdrowotny</b> .....	12
3.3. <b>Liczebność populacji wnioskowanej</b> .....	14
3.4. <b>Rekomendowane / stosowane technologie medyczne</b> .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.5. <b>Refundowane technologie medyczne</b> .....	18
3.6. <b>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</b> .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>22</b>
4.1. <b>Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy</b> .....	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.3.1. <b>Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy</b> .....	23
4.1.3.2. <b>Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy</b> .....	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	26
4.2. <b>Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa</b> .....	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.2.1.1. <b>Wyniki analizy bezpieczeństwa</b> .....	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	30
4.2.2.1. <b>Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa</b> .....	30
4.2.2.2. <b>Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne</b> .....	30

4.3.	<b>Komentarz Agencji</b> .....	32
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>34</b>
5.1.	<b>Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy</b> .....	34
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	34
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	35
5.2.	<b>Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy</b> .....	36
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	36
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	37
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	38
5.3.	<b>Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy</b> .....	38
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	39
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	40
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	40
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	40
5.4.	<b>Komentarz Agencji</b> .....	41
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>42</b>
6.1.	<b>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy</b> .....	42
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	42
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	42
6.2.	<b>Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy</b> .....	43
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	44
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	45
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji .....	46
6.3.	<b>Komentarz Agencji</b> .....	48
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę</b> .....	<b>49</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	<b>50</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>51</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	<b>53</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>54</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych</b> .....	<b>57</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA</b> .....	<b>59</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła</b> .....	<b>60</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki</b> .....	<b>62</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia 05.02.2018 r.  
przekazujących kopię wniosków wraz z analizami PLR.4600.105.2018.4.IS

---

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
    - Ketoconazole HRA (ketoconazolium), tabletki 200 mg, 60 szt. w opakowaniu, kod EAN 5909991228811
  - Wnioskowane wskazanie:  
leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.
- 

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

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- PLN
- 

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
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny:

Laboratoire HRA Pharma  
15 rue Béranger  
75003 Paris  
France

---

Wnioskodawca:

Laboratoire HRA Pharma  
15 rue Béranger  
75003 Paris  
France

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 1 lutego 2018 r., znak PLR.4600.105.2018.4.IS, (data wpływu do AOTMiT 5 lutego 2018 r.), 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:

- Ketoconazole HRA (ketoconazolium), tabletki, 200 mg, 60 tabletek, EAN: 5909991228811;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23 lutego 2018 r., znak OT.4330.5.2018.AKa.JW.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30 marca 2018 r., jednak w opinii Agencji przedłożone analizy w dalszym ciągu nie spełniają wymagań minimalnych (szczegółowe omówienie przedstawiono w kolejnych rozdziałach).

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ketokonazol (Ketoconazole HRA) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. [REDACTED] Warszawa 2017
- Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Ketokonazol (Ketoconazole HRA) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. [REDACTED], Warszawa 2017
- Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego Ketokonazol (Ketoconazole HRA) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. [REDACTED], Warszawa 2017
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Ketokonazol (Ketoconazole HRA) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. [REDACTED], Warszawa 2017
- Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Ketokonazol (Ketoconazole HRA) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. [REDACTED] Warszawa 2017
- Uzupełnienie analityków HealthQuest do minimalnych wymagań raportu HTA dla produktu leczniczego Ketokonazol w odpowiedzi na pismo znak OT.4330.5.2018.AKa.JW.3 z dnia 23.02.2018 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.



### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Ketoconazole HRA, tabletki, 200 mg, 60 tabletek, EAN: 5909991228811
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna</b>	J02AB02 pochodne imidazolu
<b>Substancja czynna</b>	Ketoconazolium
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie endogenego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka podczas rozpoczynania leczenia u osób dorosłych i młodzieży to 400–600 mg na dobę przyjmowane doustnie w dwóch lub trzech podzielonych dawkach. Dawkę tę można szybko zwiększyć do 800 mg –1200 mg na dobę, podawanych w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.
<b>Droga podania</b>	Lek podawany jest doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Ketokonazol jest inhibitorem steroidogenezy. Jest to pochodna imidazolu, która jest silnym inhibitorem syntezy kortyzolu dzięki zdolności hamowania aktywności kilku enzymów cytochromu P450 w nadnerczach. Ketokonazol jest przede wszystkim inhibitorem 17 $\alpha$ -hydroksylazy, jednak również hamuje etapy 11-hydroksylacji, a w większych dawkach także aktywność enzymu odcinającego łańcuchy boczne cholesterolu. Z tego powodu ketokonazol jest inhibitorem syntezy kortyzolu i aldosteronu. Ketokonazol jest również silnym inhibitorem syntezy androgenów, w wyniku hamowania aktywności liazy C17-20 w nadnerczach oraz komórkach Leydiga. Oprócz blokującego działania na nadnercza, ketokonazol może również wywierać bezpośredni wpływ na kortykotropowe komórki nowotworowe u pacjentów z zespołem Cushinga

Źródło: ChPL Ketoconazole HRA

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	19 listopada 2014 – data wydania pierwszego pozwolenia (nr pozwolenia: EU/1/14/965/001),
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Ketoconazole HRA jest wskazany do stosowania w leczeniu endogenego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.
<b>Status leku sierociego</b>	Zespół Cushinga*
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy Ketoconazole HRA podlega dodatkowemu monitorowaniu** Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

\*Przyznany przez Komisję Europejską 23 kwietnia 2012 r. w leczeniu zespołu Cushinga (EU/3/12/965);

\*\*Oznaczenia czarnego trójkąta

Źródło: ChPL Ketoconazole HRA;

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2012/05/WC500126853.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2012/05/WC500126853.pdf) [dostęp: 9.04.2018 r.]

Według ChPL produkt leczniczy Ketoconazole HRA wydawany jest na receptę do zastrzeżonego stosowania.



### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie endogenego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Nie dotyczy

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku, tj. leczenie endogenego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Zgodnie z informacją podaną w ChPL dla leku Ketoconazole HRA, nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ocenianego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat. Brak jest także zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dawkowanie u młodzieży w wieku powyżej 12 lat jest takie samo, jak w przypadku osób dorosłych.

Lek Ketoconazole HRA został dopuszczony do obrotu w dniu 19 listopada 2014 r. Przed uzyskaniem zgody przez wnioskodawcę na dopuszczenie leku do obrotu we wnioskowanym wskazaniu, ketokonazol w innym produkcie leczniczym w ramach wskazań pozarejestracyjnych był już wcześniej stosowany w populacji docelowej.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: leczenie endogenego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. W przypadku wydania pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Ketoconazole HRA, będzie on dostępny w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową (na podstawie art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, zgodnie z którym lek stosowany powyżej 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej).

Szacując koszt stosowania leku Ketoconazole HRA w omawianym wskazaniu przez okres 30 dni, koszt terapii zgodnie z DDD przekracza wartość 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, co kwalifikuje lek do wnioskowanego poziomu odpłatności Tym samym poziom odpłatności wyznaczony przez wnioskodawcę jest prawidłowy.

#### Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Ketoconazole HRA we wskazaniu leczenie endogenego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Biorąc jednak pod uwagę aktualne Obwieszczenie MZ z dnia 26 lutego 2018 roku, w ramach grupy limitowej 109.0 Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne imidiazolu – ketokonazol, we wskazaniu *choroba Cushinga; zespół Cushinga* w ramach wskazań pozarejestracyjnych finansowany jest lek Ketoconazole Hasco.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, kryterium kwalifikacji leków do wspólnej grupy limitowej jest m.in. obecność tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane. Wskazania i przeznaczenia należy rozpatrywać w kontekście ich refundacyjnego charakteru, a nie rejestracyjnego. Dlatego w świetle ww. przepisów zasadne jest włączenie wnioskowanego leku do istniejącej grupy limitowej dla ketokonazolu, tj. 109.0. Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne imidiazolu – ketokonazol.

W świetle informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ketoconazole Hasco będzie znajdować się w obrocie do czasu wygaśnięcia jego okresu ważności, tj. lipiec / sierpień 2018 r. Podmiot odpowiedzialny dla leku Ketoconazole Hasco zgodnie z decyzją URPL z dnia 21 marca 2016 r., nie będzie mógł wprowadzić do obrotu dodatkowych opakowań tego leku, i jednocześnie Ketoconazole HRA będzie jedynym dostępnym produktem leczniczym zawierającym ketokonazol na rynku.

### Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Proponowana cena zbytu netto dla leku Ketoconazole HRA wynosi [redacted]. Zaproponowana cena zbytu netto jest blisko [redacted] wyższa od urzędowej ceny zbytu dla obecnie refundowanego leku Ketoconazole Hasco (Obwieszczenie MZ z dnia 26 lutego 2018 r., DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.1). Podkreślenia przy tym wymaga dodatkowo, że wnioskowany lek produkowany jest w Polsce przez firmę Polfarmex S.A., podobnie jak lek Ketokonazol Polfarmex do stosowania doustnego (200 mg) o nr pozwolenia 10426, który do końca 2015 roku znajdował się na liście leków refundowanych.

Przedstawiono instrument podziału ryzyka, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny będzie [redacted]. W świetle powyższych informacji wnioskowaną cenę leku należy uznać za dalece zawyżoną, a proponowany RSS za marginalny.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Zespół Cushinga (ZC) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów (GKS). Subkliniczny zespół Cushinga to stan niewielkiego nadmiaru GKS spowodowany nadmiernym wydzielaniem kortyzolu przez guz nadnercza, powodujący zahamowanie wydzielania GKS przez przeciwległe nadnercze, bez charakterystycznych objawów albo tylko z nieznacznie wyrażonymi zmianami somatycznymi (np. tzw. poduszki tłuszczowe w dołkach nadobojczykowych).

Endogenny zespół Cushinga obejmuje wszystkie przypadki nadmiernego wydzielania GKS przez korę nadnerczy, niezależnie od przyczyny tego zaburzenia.

Choroba Cushinga to stan hiperkortyzolemii spowodowany nadmiernym wydzielaniem kortykotropiny (ACTH) przez gruczolak przysadki. Przyczyny:

- gruczolak przysadki umiejscowiony w przysadce (najczęściej);
- zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (rzadziej);
- zespół ektopowego wydzielania podwzgórzowej kortykoliberyny (CRH, najrzadziej)

Źródło: AOTMiT-OT-434-53/2015, Szczeklik 2017, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.11.2>. [dostęp: 2 kwietnia 2018 r.]

Klasyfikacja wg. kodów ICD-10

- E24 zespół Cushinga
- E24.0 choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego
- E24.1 zespół Nelsona
- E24.2 polekowy zespół Cushinga
- E24.3 zespół zależny od ektopowego wydzielania ACTH
- E24.4 zespół pseudo-Cushinga u alkoholików
- E24.8 zespół Cushinga, inny
- E24.9 zespół Cushinga, nieokreślony.

### Etiologia i patogeneza

Przyczyną objawów zespołu Cushinga są przede wszystkim działania kortyzolu wydzielanego w nadmiarze przez nadnercza i w wyniku stosowania leków glikokortykosteroidowych. ZC ze względu na etiologię dzieli się na endogenny i egzogenny.

1. Endogenny zespół Cushinga (wskutek nadmiernego wydzielania GKS przez nadnercza):
  - a) niezależny od ACTH, czyli postać nadnerczowa (pierwotna nadczynność nadnerczy) stanowi 15-20 % przypadków endogennego ZC
    - autonomiczny guz albo mnogie guzy kory nadnerczy (gruczolak albo rak);
    - zmiany rozrostowe nadnerczy (makro i mikroguzowe);
    - aktywująca mutacja receptora melanokortynowego MC2 (bardzo rzadko).
  - b) Zespół Cushinga zależny od ACTH (wtórna nadczynność nadnerczy)
    - postać przysadkowa (nadmierne wytwarzanie ACTH przez przysadkę) – czyli choroba Cushinga (najczęściej);
    - zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej;

- zespół ektopowego wydzielania hormonu CRH (najrzadziej).

2. Egzogeny zespół Cushinga – spowodowany lekami glikokortykosteroidowymi.

Źródło: Szczeklik 2017

### Rozpoznanie choroby

Pacjenci z podejrzeniem endogennego zespołu Cushinga wymagają wykonania badań przesiewowych potwierdzających nadmiar kortyzolu w organizmie, min. poprzez wykonanie:

- testu hamowania z użyciem 1 mg deksametazonu (DXM);
- dobowego wydalania wolnego kortyzolu w moczu;
- oznaczenia stężenia kortyzolu (we krwi lub ślinie) późnym wieczorem.

Po stwierdzeniu nadmiaru kortyzolu w organizmie wykonuje się badania laboratoryjne pomocne w ustaleniu przyczyny zespołu Cushinga oraz badania obrazowe. W zależności od podejrzewanej na podstawie badań laboratoryjnych przyczyny zespołu Cushinga wykonuje się:

- tomografię komputerową, ewentualnie rezonans magnetyczny nadnerczy (w przypadku obecności guza nadnerczy);
- rezonans magnetyczny okolicy przysadki (przy podejrzeniu choroby Cushinga);
- tomografię komputerową klatki piersiowej i jamy brzusznej, USG tarczycy, badania radioizotopowe w celu poszukiwania pozaprzysadkowego guza wydzielającego ACTH – przyczyny ektopowego ZC.

Źródło: <https://endokrynologia.mp.pl/choroby/78125.zespol-cushinga>, [data dostępu: 19.03.2018]

### Epidemiologia i obciążenie chorobą

Endogeny ZC to rzadka przypadłość, z 0,7-2,4 przypadkami na milion populacji każdego roku.

Nie odnaleziono informacji na temat epidemiologii endogennego Zespołu Cushinga w populacji Polskiej.

Źródło: Sharma 2015

Choroba Cushinga jest najczęstszą przyczyną endogennej hiperkortyzolemii i odpowiada za 70% przypadków zespołu Cushinga. Jej częstość występowania w populacji europejskiej szacuje się na 30 / mln, a roczna zapadalność na 2-3 / mln lub 1-10 / mln. Szczyt zachorowań przypada na 20-30 r.ż.; kobiety chorują 4-8 krotnie częściej od mężczyzn.

Według danych EMA choroba Cushinga występuje z częstością 0,9 na 10 000 mieszkańców w populacji europejskiej (EMA 2015).

U dzieci choroba Cushinga występuje rzadko, do 10 r.ż. sporadycznie (stanowi w tej grupie najrzadszą przyczynę hiperkortyzolemii).

Choroba Cushinga stanowi 1/3 wszystkich przyczyn endogennej hiperkortyzolemii w okresie ciąży.

Źródło: AOTMiT-OT-434-53/2015

### Rokowania

Nawet łagodna postać nieleczzonego ZC zwiększa 4-krotnie umieralność w porównaniu z populacją ogólną – głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych i zakażeń. Po skutecznym zabiegu operacyjnym wiele objawów ZC (w tym nadciśnienie tętnicze i cukrzyca) ustępuje lub ulega złagodzeniu w ciągu 12 miesięcy. Pomimo tego, przez pierwsze 5 lat utrzymuje się ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych.

Źródło: Szczeklik 2017

### Aktualne postępowanie medyczne

Postępowaniem pierwszego rzutu jest leczenie operacyjne, którego zakres zależy od przyczyny ZC. Za pierwsze kryterium remisji po leczeniu operacyjnym uważa się poranne stężenie kortyzolu niższe niż 138 nmol/l (5 µg/dl) albo wydalanie wolnego kortyzolu z moczem <28-56 nmol/d (10-12 µg/d) w ciągu 7 dni po selektywnym usunięciu guza. W tym czasie wydzielanie ACTH jest zmniejszone z powodu wcześniejszej hiperkortyzolemii. W okresie pooperacyjnym mogą wystąpić objawy niedoczynności kory nadnerczy wymagające okresowej substytucji GKS. Spośród leków hamujących wydzielanie kortyzolu najczęściej stosuje się ketokonazol i metyrapon z uwagi na szybkość ich działania, ale także mitotan i etomidat. Mitotan jest lekiem skutecznym w raku nadnerczy, a etomidat jest jedynym lekiem do stosowania i.v. (środek znieczulający stosowany w leczeniu pacjentów z ostrymi objawami choroby Cushinga, którzy nie są w stanie przyjmować leków doustnie i którzy ze względu na stan ogólny nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego).

W leczeniu nadciśnienia tętniczego w przebiegu ZC za leki z wyboru uważa się diuretyki tiazydowe, ACEI i blokery kanału wapniowego. Po leczeniu przyczynowym zespołu Cushinga nadciśnienie tętnicze zwykle ustępuje albo maleje. Odpowiedniego leczenia wymagają także pozostałe powikłania ZC, takie jak zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, osteoporoza oraz zaburzenia psychiczne.

Źródło: Szczeklik 2017, Juszcak 2014

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli przedstawiono w podziale na lata dane NFZ dotyczące liczby pacjentów  $\geq 12$  r.ż. z następującymi rozpoznaniem głównymi lub współistniejącymi wg ICD-10:

- E24 - Zespół Cushinga;
- E24.0 - Choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego;
- E24.3 - Zespół zależny od ektopowego wydzielania ACTH;
- E24.8 - Zespół Cushinga, inny;
- E24.9 - Zespół Cushinga, nieokreślony.

**Tabela 6. Całkowita liczba pacjentów w latach 2015-2017 z rozpoznaniem wg ICD-10: E24, E24.0, E24.3, E24.8, E24.9 na podstawie danych NFZ**

Rozpoznanie (kod ICD-10)	Rok		
	2015	2016	2017
E24 - Zespół Cushinga	904	961	768
E24.0 Choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego	548	582	508
E24.3 - Zespół zależny od ektopowego wydzielania ACTH	34	51	40
E24.8 - Zespół Cushinga, inny	322	332	215
E24.9 - Zespół Cushinga, nieokreślony	5	3	3
<b>Łącznie</b>	<b>1 813</b>	<b>1 929</b>	<b>1 534</b>

Źródło: Dane NFZ (DGL.036.12.2018 2018.15653.MB)

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Uzyskane dane zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie danych epidemiologicznych dot. leczenia endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat**

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	L. nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
<b>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii woj. łódzkie	<i>Kilkudziesięciu kwalifikujących się do leczenia ketokonazolem; kilkuset wszystkich chorych.</i>	<i>Kilka</i>	<i>80% chorych, u których nie uzyskano wyleczenia choroby po zabiegu operacyjnym lub którzy nie kwalifikują się do zabiegu.</i>	<i>Szacunki własne.</i>
<b>Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii woj. mazowieckie	1 000	80 – 90	70 – 80 %	<i>Oszacowane dla Polski na podstawie danych z innych krajów: Etxabe J, Vazquez JA Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Apr, 40 (4): 479 – 84. Bolland MJ1, Holdaway IM, Berkeley JE, Lim S, Dransfiels WJ, Conaglen JV, Croxson MS, Gamble GD, Hunt PJ, Toornath RJ Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. Clin Endocrinol (Oxf). 2011</i>

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	L. nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
				Oct; 75 (4):436 – 42. Doi: 10.1111/j. 1365-2265.2011.04124.x.
<b>Prof. dr hab. Marek Ruchała</b> Prezes Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego woj. wielkopolskie	Ok. 1 500	Ok. 150	20%	Szacunek własny

### Komentarz analityków Agencji

Na podstawie danych przedstawionych przez NFZ analitycy Agencji przeprowadzili uproszczone oszacowania własne liczebności populacji z zespołem Cushinga. Do powyższych wyliczeń wykorzystano także odsetek chorych kwalifikujących się do farmakologicznego leczenia przedoperacyjnego, pooperacyjnego i wyłącznej farmakoterapii podany w badaniu ERCUSYN 2014 ( ). Oszacowana w ten sposób liczba pacjentów wynosi od 537 do 675 osób.

Oszacowania własne przedstawione przez ekspertów klinicznych są rozbieżne i wynoszą od kilkudziesięciu do 1 500 pacjentów, u których postawiono jedno z ww. rozpoznań wg kodu ICD-10.

Więcej informacji dot. populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 6.2.4.

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 8 marca 2018 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- 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/>);
- Haute Autorite de Sante (<http://www.has-sante.fr/portail/>);
- Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto przeszukano strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie, w tym: Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego: [www.ptendo.org.pl](http://www.ptendo.org.pl), Endocrine Society: [www.endocrine.org](http://www.endocrine.org), American Association of Clinical Endocrinologists: [www.aace.com](http://www.aace.com).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacji postępowania klinicznego.

Z uwagi na przedstawienie przez wnioskodawcę publikacji w formie uniemożliwiającej jej identyfikację (brak załączonego dokumentu i referencji bibliograficznych) i związku z wątpliwościami, czy dokument „Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie (Zgliczyński 2008)” spełnia kryteria rekomendacji klinicznych, odstąpiono od przedstawienia tego opisu w poniższej tabeli. Ponadto dwie inne rekomendacje przedstawione przez wnioskodawcę w ADP nie zostały uwzględnione w niniejszym rozdziale: europejskie z 2013 roku ponieważ opisano nowsze z 2015 roku oraz włoskie rekomendacje ponieważ

uwzględniają jedynie subpopulację chorych, tj. pacjentów z hipoglikemią współwystępującą z zespołem Cushinga i akromegalią.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej terapią pierwszego rzutu jest zabieg chirurgiczny. W przypadku niepowodzenia zabiegu chirurgicznego, rekomendacje zalecają ponowną resekcję, radioterapię lub obustronną adrenalectomię.

Leczenie farmakologiczne nie jest zalecane jako leczenie pierwszego rzutu. Stosuje się je w celu opanowania objawów hiperkoryzolemii w okresie przedoperacyjnym albo w przypadkach, w których oczekuje się na efekty radioterapii. Do leczenia farmakologicznego najczęściej stosuje się inhibitory steroidogenezy (**ketokonazol**, metyrapon, mitotan, etomidat).

Zgodnie z europejskimi zaleceniami zarówno ketokonazol jak i metyrapon są rekomendowane w leczeniu zespołu Cushinga. Mitotant jest lekiem preferowanym w raku nadnerczy, zaś pazyreotyd w chorobie Cushinga gdy zabieg chirurgiczny jest przeciwwskazany lub gdy zabieg ten zakończył się niepowodzeniem. Z informacji przedstawionych przez konsensus ekspertów z 2008 roku wynika, że w grupie leków ukierunkowanych na nadnercza najwięcej doświadczenia zdobyto ze stosowaniem metyraponu i ketokonazolu. W zaleceniach zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia hipogonadyzmu u mężczyzn w czasie stosowania ketokonazolu w związku z tym, w tej populacji lepszą opcją wydaje się być metyrapon. Natomiast ryzyko hirsutyizmu w czasie stosowania metyraponu u kobiet może wskazywać na to, że ketokonazol jest lepszym wyborem w tej grupie chorych. Najważniejsze informacje zostały zawarte w poniższej tabeli.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ES 2015 (międzynarodowa)</b></p> <p>Konflikt interesów: zgłoszono konflikt interesów wśród niektórych ekspertów biorących udział w przygotowaniu wytycznych, m.in:</p> <p>dotacje; wsparcie badań; opłaty konsultingowe; wynagrodzenie lub inne finansowe korzyści.</p>	<p><u>Rekomendacje wymieniają ketokonazol do stosowania u pacjentów z chorobą Cushinga</u></p> <p>Zaleca się stosowanie inhibitorów steroidogenezy w następujących warunkach: (1) w ramach II linii terapii po przeklinowej selektywnej adenomektomii (TSS) u pacjentów z chorobą Cushinga, zarówno z lub bez radioterapii/radiocirurgii; (2) jako leczenie podstawowe przerzutowego bądź utajonego ektopowego wydzielania ACTH; (3) w ramach leczenia wspomagającego ukierunkowanego na redukcję poziomu kortyzolu u pacjentów z rakiem kory nadnerczy. (1+++)</p> <p>Inhibitory steroidogenezy:</p> <p><b>Ketokonazol:</b> szybkie działanie; raportowane zdarzenia niepożądane - związane z układem pokarmowym, dyskrazja wątroby, hipogonadyzm męski; wymaga środowiska kwasowego do aktywności, wchodzi w poważne interakcje z innymi lekami (dawkowanie: 400-1600 mg/d, co 6-8 godzin).</p> <p><b>Mitotan:</b> szybkie działanie; raportowane zdarzenia niepożądane - związane z układem pokarmowym, hirsutyizm, nadciśnienie, hipokalemia; różna dostępność leku w zależności od państwa.</p> <p><b>Etomidat:</b> podawany dożylnie, szybkie działanie, wymaga monitorowania na OIOM.</p> <p>W przypadku pacjentów z chorobą Cushinga, u których nie zastosuje się interwencji chirurgicznej lub u których choroba utrzymuje się po TSS, sugeruje się leczenie ukierunkowane na przysadkę. (2+++)</p> <p>Leki stosowane w terapii ukierunkowanej na przysadkę:</p> <p><b>Kabergolina:</b> zdarzenia niepożądane - związane z układem pokarmowym, osłabienie, zawroty głowy</p> <p><b>Pazyreotyd:</b> zdarzenia niepożądane – biegunka, nudności, kamica żółciowa, hiperglikemia, przejściowe podwyższenie poziomu wolnego kortyzolu w moczu i parametrów w ramach testów wątrobowych.</p> <p>Sugeruje się podanie antagonistów glikokortykosteroidów u pacjentów z cukrzycą lub nietolerancją glukozy, u których nie zastosuje się interwencji chirurgicznej, lub u których choroba utrzymuje się po TSS (2+++)</p> <p><b>Antagoniści glikokortykosteroidów:</b></p> <p><b>Mifepryston:</b> trudny do miareczkowania; właściwości poronne; zdarzenia niepożądane – zmęczenie, nudności, wymioty, bóle stawów i głowy, nadciśnienie, hipokalemia, obrzęk, zgrubienie śluzówki</p> <p>W celu leczenia etopowego zespołu ACTH sugeruje się terapie celowane. (2+)</p> <p><u>Przy wyborze określonego preparatu należy kierować się skutecznością, czynnikami osobniczymi oraz ceną.</u></p> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p>+OOO – oznacza bardzo niską jakość dowodów</p> <p>++OO – oznacza niską jakość dowodów</p> <p>+++O – oznacza umiarkowaną jakość dowodów</p> <p>++++ - oznacza wysoką jakość dowodów</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>1 – oznacza silną rekomendację i łączy się ze stwierdzeniem „grupa zadaniowa zaleca”.</p> <p>2 – oznacza słabą rekomendację i łączy się ze stwierdzeniem „grupa zadaniowa sugeruje”.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Źródło finansowania: <i>The Endocrine Society</i>
<p><b>American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* / American Association of Endocrine Surgeons (AAES), 2009 USA</b></p> <p>Konflikt interesów: zgłoszono, że niektórzy autorzy wytycznych otrzymywali honoraria / granty, min. od: Covidien, Ethicon EndoSurgery, GE Healthcare and Siemens AG</p>	<p>Po adrenalectomii, w przypadku gruczolaków produkujących kortyzol, pacjenci powinni być leczeni egzogennymi gl kokortykosteroidami do momentu aż funkcjonowanie osi przysadka-podwzgórze-nadnercza ulegnie wystarczającej poprawie. Proces ten może trwać od 6-18 miesięcy po jednostronnej adrenalectomii (stopień rekomendacji C, BEL3)</p> <p>Okolooperacyjna terapia gl kokortykosteroidami oraz pooperacyjna ocena efektów leczenia osi przysadka-podwzgórze- nadnercza są wskazane u pacjentów z subklinicznym zespołem Cushinga (stopień rekomendacji C, BEL 3)</p> <p>Siła dowodów: Źródła zostały ocenione na podstawie siły dowodów (ang. <i>best evidence level</i> - BEL) w skali 1-4, gdzie BEL 1 jest źródłem o najwyższej sile dowodów. Stopień rekomendacji: Stopień rekomendacji nie został wyjaśniony. Nie podano źródeł finansowania.</p>
<p><b>HAS 2008 (Francja)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji na temat konfliktu interesów</p>	<p><u>Rekomendacje wymieniają ketokonazol do stosowania u pacjentów z chorobą Cushinga</u></p> <p>HAS 2008 w leczeniu zespołu Cushinga rekomenduje następujące leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metyrapon i ketokonazol – w przypadku: ciężkiego zespołu Cushinga w przygotowaniu do operacji, jeśli leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane lub nieskuteczne oraz jako dodatkowe leczenie u chorych poddanych radioterapii (w czasie oczekiwania na efekt radioterapii),</li> <li>• mitotan – przygotowanie do operacji (operacja przysadki, resekcja guza ektopowo wydzielającego ACTH, adrenalectomia), w przypadku przeciwwskazań do operacji i niepowodzenia operacji jako leczenie dodatkowe u chorych poddanych radioterapii lub jako leczenie adjuwantowe,</li> <li>• etomidat – ciężki zespół Cushinga z zagrażającymi życiu powikłaniami (sepsa, ostre zaburzenia psychiczne), w przygotowaniu do operacji pacjentów, u których podanie innych inhibitorów steroidogenezy doustnie jest niemożliwe.</li> </ul> <p>Nie podano informacji o sile zaleceń. Nie podano źródeł finansowania.</p>
<p><b>Konsensus międzynarodowej grupy roboczej dotyczący leczenia ACTH-zależnego zespołu Cushinga*</b></p> <p>opublikowany w lipcu 2008 r.</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji na temat konfliktu interesów</p>	<p><u>Rekomendacje wymieniają ketokonazol do stosowania u pacjentów w ACTH-zależnym zespole Cushinga</u></p> <p>Po niepowodzeniu operacji przysadki zalecane są następujące opcje terapeutyczne (wybór należy przedyskutować z pacjentem): powtórnie leczenie chirurgiczne, radioterapia, obustronna adrenalectomia.</p> <p>Leki stosowane w ACTH-zależnym zespole Cushinga dzieli się na leki ukierunkowane na nadnercza (inhibitory steroidogenezy) oraz leki ukierunkowane na guza.</p> <p>Leki ukierunkowane na nadnercza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory steroidogenezy mogą być wysoce efektywne, ale nie leczą guza i nie przywracają normalnej dynamiki wydzielania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Najwięcej doświadczenia zdobyto ze stosowaniem metyraponu i <b>ketokonazolu</b>, które wydają się bardziej skuteczne i lepiej tolerowane od aminoglutetymidu. Możliwość wystąpienia hipogonadyzmu u mężczyzn w czasie stosowania ketokonazolu powoduje, że w tej populacji lepszą opcją wydaje się być metyrapon. Natomiast ryzyko hirsutyzmu w czasie stosowania metyraponu u kobiet może wskazywać na to, że ketokonazol jest lepszym wyborem w tej grupie chorych.</li> <li>• Mitotan, wykazujący specyficzną aktywność adrenolityczną może być bardzo skuteczny w długotrwałej supresji hiperkortyzolizmu, ale początek działania tego leku występuje z opóźnieniem (tygodnie, miesiące), a działania niepożądane zmuszają do monitorowania stężenia leku we krwi. W sytuacjach wymagających szybkiego obniżenia stężenia kortyzolu można rozważyć podanie doustnego etomidatu.</li> </ul> <p>Leczenia mifepristonem nie uznano jeszcze za postępowanie rutynowe ze względu na małą liczbę chorych biorących udział w badaniu.</p> <p>Leki ukierunkowane na guza:</p> <p>Wytyczne (powstałe w 2008) opisują leki ukierunkowane na guza, jako leki stosowane eksperymentalnie. Należą do nich: rozyglitazon, pioglitazon, analogi somatostatyny (pazyreotyd), kabergolina.</p> <p>Wybór metody leczenia zespołu ektopowego wydzielania ACTH zależy od identyfikacji, lokalizacji i klasyfikacji guza. Najskuteczniejsze jest doszczętna resekcja, ale jeśli nie jest ona możliwa, należy zastosować leczenie ukierunkowane na guza (np. leczenie cytostatyczne, analogi somatostatyny, chemioembolizacja, ablacja, radioterapia).</p> <p>Nie podano informacji o sile zaleceń. Nie podano źródeł finansowania.</p>

Skróty: Gy – grej (jednostka dawki pochłoniętej, *ang. gray*), ACTH – hormon adenokortykotropowy (*ang. adrenocorticotropic hormone*), TSS – adenomektomia transfenoidalna (*ang. transsphenoidal adenomectomy*), T4 – tyroksyna, EAS – ektopowy zespół ACTH (*ang. Ectopic ACTH Syndrome*), ACC – rak kory nadnerczy (*ang. adrenocortical carcinoma*), BEL – "best evidence" rating level

\*Biller 2008

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja otrzymała opinie od 3 ekspertów klinicznych na temat stosowania produktu leczniczego Ketoconazole HRA (ketoconazolium) 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.

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

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii woj. łódzkie	Prof. dr hab. Wojciech Zgliczyński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii woj. mazowieckie	Prof. dr hab. Marek Ruchała Prezes Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego woj. wielkopolskie
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów)	<i>leczenie operacyjne (95%)</i>	<i>ketokonazol (40 – 50%)</i>	<i>pasireotyd (1%)</i>
	<i>metyrapon (5%)</i>	<i>metyrapon (&lt; 5%)</i>	<i>mitotan (0,5%)</i>
		<i>etomidat – wlew dożylny (&lt; 5%)</i>	<i>metyrapon (1%)</i>
	<i>mitotan (&lt; 5%)</i>		
Technologia najtańsza	brak odpowiedzi	<i>ketokonazol</i>	brak odpowiedzi
Technologia najskuteczniejsza	<i>leczenie operacyjne</i>		brak odpowiedzi

Opinie ekspertów w zakresie aktualnie stosowanej technologii medycznej wśród pacjentów z zespołem Cushinga są rozbieżne. Tylko metyrapon został wymieniony przez wszystkich ekspertów, jednak odsetek pacjentów stosujących tę substancję jest niewielki i wynosi do 5%. Jeden z ekspertów podał leczenie operacyjne jako technologię najczęściej stosowaną, inny ekspert wskazał natomiast, że leczenie ketokonazolem jest zarówno terapią najczęściej stosowaną (40-50%) jak i najtańszą i najskuteczniejszą.

Prof. Lewiński zaznaczył, że leczenie farmakologiczne stosuje się tylko w wąskiej grupie pacjentów, tj. u chorych w ramach przygotowania do zabiegu operacyjnego lub u chorych po nieskutecznym leczeniu operacyjnym. Prof. Ruchała wskazał natomiast, że biorąc pod uwagę konieczność obniżenia kortyzolemii u chorych zarówno w okresie przedoperacyjnym, jak i w przypadkach nieskuteczności leczenia chirurgicznego, akceptowalne działania niepożądane leku, oraz brak aktualnie innych alternatywnych metod leczenia hiperkortyzolemii, ketokonazol jest jedynym ogólnodostępnym lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa stosowania.

Prof. Zgliczyński zaznaczył problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia. W przypadku mitotanu podkreślił brak refundacji w omawianym wskazaniu oraz większą toksyczność względem ketokonazolu. W opinii profesora metyrapon jest nieskuteczny w przypadku wysokiego ciśnienia krwi, może prowadzić nawet do jego wzrostu. Ponadto nie jest lekiem refundowanym. Odnośnie etomidatu, ekspert wskazał na bardzo rzadkie stosowanie tego leku (ciężka hiperkortyzolemia z brakiem odpowiedzi na leki doustne lub ich nietolerancją). Z uwagi na podanie w ciągłym wlewie dożylnym, stosowanie etomidatu wymaga hospitalizacji.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.13), obecnie w leczeniu zespołu i choroby Cushinga refundowany jest produkt leczniczy Ketoconazole Hasco, w ramach wskazań pozarejestacyjnych (grupa limitowa 109.0 Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne imidiazolu – ketokonazol).

Szczegółowe dane dotyczące leku Ketoconazole Hasco przedstawia Tabela 10 Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne imidiazolu – ketokonazol.

**Tabela 10. Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne imidiazolu – ketokonazol**

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Wskazanie pozarejestrycyjne: choroba Cushinga; zespół Cushinga</b>							
<b>Wskazane rejestrycyjne: przeciwgrzybicze*</b>							
Ketoconazole Hasco, tabl., 200 mg	10 szt.	5909991045418	6,42	6,74	9,26	50%	4,63

\*Zakażenia skóry, włosów i paznokci wywołane przez dermatofity oraz zapalenie mieszków włosowych wywołane przez *Malassezia* (poprzednia nazwa *Pityrosporum*), jeżeli leczenie miejscowe jest niemożliwe z powodu usytuowania miejsca zakażenia, albo jeśli leczenie miejscowe jest niewystarczające. Przewlekłe zakażenia drożdżakowe skóry i błon śluzowych, pochwy, jamy ustnej i gardła, przewodu pokarmowego, które nie mogą być leczone miejscowo z powodu lokalizacji, rozległości lub głębokości penetracji w skórę. Ketokonazol jest wskazany u pacjentów, u których nie można zastosować flukonazolu, ani itraconazolu lub u których stosowanie tych substancji jest nieskuteczne (ChPL Ketoconazole Hasco)

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy;

Źródło: Obwieszczenie MZ z 26 lutego 2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.13)

### Uwaga Agencji

W związku z decyzją Ministra Zdrowia nr ROL/IK/1279/14W z dnia 10 lutego 2014 roku o objęciu refundacją produktu leczniczego Ketoconazole Hasco w ramach wskazań pozarejestrycyjnych lek Ketoconazole Hasco trafił na listę leków refundowanych we wskazaniu określonym stanem klinicznym: choroba i zespół Cushinga zgodnie z art. 40 ustawy o refundacji. Następnie Główny Inspektor Farmaceutyczny dnia 8 czerwca 2015 roku na wniosek Ministra Zdrowia wydał uchylającą decyzję z dnia 18 października 2013 roku zakazującą wprowadzania do obrotu produktu leczniczego Ketoconazole Hasco. Powyższe decyzje zostały wydane w odpowiedzi na komunikat Europejskiej Agencji Leków informujący, że nie należy pozbawiać możliwości leczenia pacjentów z zespołem Cushinga, a tym samym zaleca się, aby właściwe organy państw członkowskich udostępniały przedmiotowy produkt leczniczy, w powyższym wskazaniu<sup>1</sup>.

Wnioskodawca w analizie klinicznej i ekonomicznej uwzględnił jako technologie alternatywne metyrapon oraz pazyreotyd<sup>2</sup>. Należy zauważyć, że obie wskazane technologie nie są obecnie refundowane, przy czym podmiotem odpowiedzialny dla metyraponu również jest firma Laboratoire HRA Pharma. W związku z niepewnością dotyczącą dostępności tych produktów leczniczych na terytorium Polski, Agencja zwróciła się w powyższej sprawie do NFZ oraz URPL. Z danych udostępnionych przez NFZ (Pismo: DGL.036.12.2018 2018.15653.MB) wynika, że metyrapon (Metopirone) oraz pazyreotyd (Signifor) w latach 2015 – 2017 nie były objęte refundacją przez płatnika publicznego. NFZ podało także, że w latach 2015 – 2017 do Ministerstwa Zdrowia wpłynęły 32 wnioski o wydanie zgody na sprowadzenie leku Metopirone w ramach importu docelowego zgodnie z art. 4 Prawa farmaceutycznego (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211), jednak nie wydano żadnej zgody na sprowadzenie. Natomiast z danych otrzymanych od URPL (Pismo: UR.DEL.LRP.070.075) wynika, że w roku 2015 zostało wydanych 20 opakowań leku Metopirone (4 – Apteki ogólnodostępne, 16 – Zakłady opieki zdrowotnej), a w roku kolejnym już 30 opakowań leku (9 – Apteki ogólnodostępne, 21 – Zakłady opieki zdrowotnej). W roku 2016 odnotowano także obrót lekiem Signifor na poziomie 100 opakowań (54 – Apteki ogólnodostępne, 46 – Zakłady opieki zdrowotnej). W piśmie URPL poinformował Agencję, iż 1 stycznia 2017 roku został uchylony art. 78 ust. 1 pkt 6 ustawy o prawie farmaceutycznym, a tym samym rok 2016 jest ostatnim okresem, za który Prezes URPL posiada dane dotyczące obrotu lekami sprawozdanymi przez hurtownie farmaceutyczne.

Lek Metopirone obecnie nie jest refundowany, a jego cena zgodnie z wnioskiem refundacyjnym za opakowanie 250 mg wynosiła [REDACTED] (AOTMiT-OT-4351-41/2015). Lek Signifor także nie jest objęty refundacją, cena

<sup>1</sup> 2 listopada 2015 roku Prezes URPL wydał decyzję (ZRR/DZL/001/2015) o zawieszeniu ważności pozwolenia nr 10454 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Ketoconazole Hasco na podstawie decyzji wykonawczej Komisji Europejskiej nakazującej Państwu Członkowskim zawieszenie krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ketokonazol do stosowania doustnego u ludzi. Decyzję oparto o ocenę Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, który to uznał na podstawie dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków zawierających ketokonazol, że ryzyko uszkodzenia wątroby przy stosowaniu tych leków przeważa nad korzyściami leczenia infekcji grzybiczych.

<sup>2</sup> Lek Metopirone (metyrapon) zarejestrowany jest we wskazaniu leczenia endogennego zespołu Cushinga, natomiast lek Signifor (pazyreotyd) w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem

tego leku z wniosku w zależności od wielkości opakowania wynosiła: 0,3 mg – ████████ PLN, 0,6 mg – ████████ PLN, 0,9 mg – ████████ PLN (AOTM-RK-4351-8/13).

Zakres wskazań dla mitotanu i etomidatu wymienianych przez ekspertów klinicznych ogranicza się jedynie do szczególnych postaci zespołu Cushinga, tj. mogą być stosowane w hamowaniu syntezy steroidów nadnerczowych.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej interwencji we wskazaniu leczenie endogenne zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży powyżej 12. roku życia wskazał metyrapon, pazyreotyd oraz standardową opiekę wspomagającą (brak leczenia). Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego (rozdział 3.3.1 APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatorów oraz komentarz analityków Agencji.

**Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Metyrapon (Metopirone)</b>	Jako komparator wskazano metyrapon, który może być stosowany w leczeniu endogenne zespołu Cushinga w ramach wskazań rejestracyjnych. Przed rejestracją (do lipca 2014 roku) dostępny w Polsce i refundowany dla pacjentów z ACTH-zależnym i ACTH-niezależnym zespołem Cushinga w ramach importu docelowego. Nierefundowany w Polsce.	W opinii Agencji wybór technologii opcjonalnych przez wnioskodawcę jest nieprawidłowy - uwzględniono leki aktualnie nierefundowane i w niewie kim stopniu stosowane w praktyce klinicznej. W Polsce jako podstawowy lek stosowany we wnioskowanym wskazaniu, podawany jest ketokonazol.
<b>Pazyreotyd (Signifor)</b>	Wskazany w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Nierefundowany w Polsce.	Analitycy Agencji uważają, że nieuwzględnienie w AKL, AWB, AE ketokonazolu (Ketoconazole Hasco) jako komparatora, pomimo jego aktualnie finansowanego w zespole Cushinga w ramach wskazań pozarejestracyjnych, stanowi duże ograniczenie przedłożonych analiz. Pomimo iż wnioskodawca został poinformowany o niezgodnościach analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, a dotyczących nieuwzględnienia w analizach produktu leczniczego Ketoconazole Hasco jako komparatora dla wnioskowanej terapii, nie uzupełnił analiz o brakujące dane. Więcej informacji przedstawiono w komentarzu Agencji pod tabelą.
<b>Standardowa opieka wspomagająca (brak leczenia)</b>	Przy wyborze najlepszej opieki wspomagającej wnioskodawca oparł się na wytycznych Endocrine Society 2015, które rekomendują leczenie schorzeń i stanów współistniejących z zespołem Cushinga, tj. czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, osteoporoza oraz objawy psychiczne u wszystkich pacjentów z zespołem Cushinga przez całe życie aż do wyleczenia. Standardowa opieka wspomagająca może obejmować środki farmakologiczne, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje oraz leczenie w oddziałach ratunkowych. Nie ma jednak określonego sposobu standardowego leczenia wspomagającego w zespole Cushinga.	Brak uwag

#### Komentarz Agencji

Zgodnie z Wytycznymi Agencji: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”

Pomimo że Ketoconazole Hasco jest aktualnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu zespołu Cushinga w ramach wskazań pozarejestracyjnych wnioskodawca nie uwzględnił tego produktu jako technologii opcjonalnej względem Ketoconazole HRA. Leczenie pacjentów z zespołem Cushinga za pomocą ketokonazolu stanowi aktualną praktykę kliniczną, co potwierdza ekspert kliniczny oraz odnalezione rekomendacje kliniczne.

Wnioskodawca w uzasadnieniu podał, że „produkt leczniczy Ketoconazole Hasco nie może stanowić komparatora dla Ketoconazole HRA, co wynika przede wszystkim z faktu, że produkt leczniczy Ketoconazole Hasco nie może być legalnie wprowadzony do obrotu we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat, a refundacja tego produktu *off-label* narusza obowiązujące przepisy prawa europejskiego”. Jest to związane z wyłącznością rynkową preparatu Ketoconazole HRA, dla którego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we wskazaniu zespół Cushinga zostało wydane 19 listopada 2014 r. przez EMA oraz decyzją URPL z dnia 21 marca 2016 r. nr UZ/DZL/0001/16 utrzymującą decyzję URPL z 2015 r. o zawieszeniu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Ketoconazole Hasco.

Niemniej jednak decyzją Ministra Zdrowia nr ROL/IK/1279/14W z dnia 10 lutego 2014 roku postanowiono o objęciu refundacją leku Ketoconazole Hasco w ramach wskazań pozarejestacyjnych i zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 lutego 2018 r. została wydana kolejna pozytywna decyzja o objęciu refundacją tego leku (okres obowiązywania decyzji – 3 lata).

Agencja zapoznała się z aktualną sytuacją prawną związaną z dostępnością leku Ketoconazole Hasco w Polsce oraz ze stanowiskiem wnioskodawcy w sprawie nieuznania Ketokonazolu Hasco jako komparatora dla wnioskowanej technologii, niemniej jednak należy zauważyć, że Agencja jest jednostką organizacyjną nadzorowaną przez ministra właściwego ds. zdrowia, do której zadań należy m.in. przygotowanie rekomendacji Prezesa na podstawie analizy weryfikacyjnej. Wspomniana analiza obejmuje ocenę analiz wnioskodawcy opartą o najlepsze – zgodnie z wiedzą z zakresu oceny technologii medycznych – dostępne źródła wiedzy w danych dziedzinach, przede wszystkim bierze pod uwagę dostępne dowody naukowe w zakresie oceny skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania leku i wytyczne praktyki klinicznej. Biorąc pod uwagę zapisy art. 31n ustawy o świadczeniach, Agencja nie jest podmiotem, w którego kompetencji leży rozstrzygnięcie co do kwestii legalności wprowadzenia do obrotu danego produktu leczniczego.

W związku z powyższym, Agencja podtrzymuje swoje stanowisko o niezgodności analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, dotyczących nieuwzględnienia w analizach produktu leczniczego Ketoconazole Hasco jako podstawowego komparatora dla wnioskowanej terapii. Jednocześnie wskazać należy, że odpowiedź przedstawiona przez wnioskodawcę nie zawiera uzupełnień w powyżej określonym zakresie.

Zaznaczenia wymaga również fakt, iż poszczególne analizy załączone do wniosku nie są spójne pod względem wyboru komparatora. W analizach klinicznej i ekonomicznej jako komparator przyjęto leki zawierające metyrapon i pazyreotyd oraz najlepszą opiekę wspomagającą, zaś w analizie wpływu na budżet jedynie najlepszą opiekę wspomagającą.

## 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.

Z uwagi na uwzględnienie w AKL niewłaściwych dla ocenianej technologii medycznej komparatorów, odstąpiono od przedstawienia tych wyników w niniejszej AWA. W ramach oceny AKL zdecydowano umieścić wyłącznie wyniki badań dla ketokonazolu.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej było przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu (Ketoconazole HRA) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy głównej efektywności klinicznej oraz kryteria ich wykluczenia.

**Tabela 12. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (jeżeli nie zaznaczono inaczej kryteria dotyczą zarówno przeglądu badań randomizowanych i skuteczności praktycznej)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli oraz młodzież w wieku powyżej 12 lat z endogennym zespołem Cushinga	Populacja < 12 roku życia. Liczebność populacji < 20 chorych leczonych daną terapią	Kryterium włączenia zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym oraz wnioskowanym wskazaniem
<b>Interwencja</b>	Ketokonazol w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego	-	Brak uwag. Zgodnie z ChPL Ketoconazole HRA dawka początkowa to 400-600 mg na dobę, możliwe jest szybkie zwiększenie dawki do 800-1200 mg.
<b>Komparatory</b>	Produkty lecznicze stosowane w leczeniu endogennego zespołu Cushinga zgodnie z aktualną praktyką kliniczną: <ul style="list-style-type: none"> <li>• metyrapon,</li> <li>• pazyreotyd,</li> <li>• standardowe leczenie wspomagające,</li> <li>• brak komparatora dla badań bez grupy kontrolnej</li> </ul>	-	Zgodnie z Wytycznymi HTA wymienione technologie opcjonalne nie stanowią właściwych komparatorów dla wnioskowanej technologii. Szczegółowe uwagi dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6. AWA. Aktualną praktyką kliniczną w leczeniu endogennego zespołu Cushinga jest Ketoconazole Hasco.
<b>Punkty końcowe</b>	Przeżycie całkowite, jakość życia, kontrola choroby, poprawa objawów klinicznych, poprawa ciśnienia krwi, poprawa cukrzycy, poprawa hipokaliemii, poprawa miopatii, redukcja nadwagi / otyłości, cholesterol całkowity, stężenie ACTH i kortyzolu, zmiana 24h UFC, zdarzenia niepożądane	-	Brak uwag – uwzględniono zarówno istotne klinicznie jak i surogatowe punkty końcowe
<b>Rodzaj badań</b>	Badania pierwotne: - randomizowane, z grupą kontrolną przeprowadzone z zaślepieniem oraz bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej (jednoramienne, obserwacyjne)	Badania pogładowe i przeglądowe, badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych nie związanych bezpośrednio z analizowaną jednostką chorobową	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	Liczebność populacji > 20 chorych. Badania w języku angielskim, polskim, francuskim i niemieckim	-	

UFC - Wolny kortyzol w moczu (ang. *urinary free cortisol*);

### Komentarz Agencji

Analizę kliniczną przeprowadzono w porównaniu do komparatorów, które nie spełniają kryteriów przyjętych dla komparatora w Wytycznych HTA. Szczegółowe uwagi dotyczące technologii opcjonalnych przedstawiono w rozdziale 3.6. AWA. Pomimo wezwania do uzupełnienia analiz wnioskodawca nie przedstawił stosownych uzupełnień, 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.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W dniu 9.11.2017 r. wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań pierwotnych spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu w medycznych bazach danych: Medline przez Pubmed, EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD). W przeglądzie udział brało 2 analityków, niezgodności pomiędzy analitykami rozstrzygano na drodze konsensusu.

Ze względu na brak ograniczeń co do typów badań, zaprojektowana strategia wyszukiwania posłużyła także do identyfikacji badań wtórnych i badań dot. oceny skuteczności praktycznej.

Ponadto wnioskodawca przeszukał serwisy internetowe: NICE (National Institute for Health and Care Excellence), SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering), CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), SMC (Scottish Medicines Consortium) i AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group). Przeszukano również piśmiennictwo odnalezionych doniesień oraz rejestry badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii (ketoconazol, ketoconazolium) i jednostki chorobowej (zespół i choroba Cushinga). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 28.03.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dodatkowo badanie obserwacyjne dotyczące oceny bezpieczeństwa ketokonazolu w zakresie hepatotoksyczności. Analitycy nie odnaleźli dodatkowych badań wtórnych dotyczących zastosowania ketokonazolu w leczeniu endogennego zespołu Cushinga.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono trzy przeglądy systematyczne bez metaanaliz: Diez 2007, Lau 2015 i Gadelha 2014.

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie ketokonazolu w populacji docelowej. Odnaleziono 4 obserwacyjne jednoramienne badania kliniczne spełniające kryteria kwalifikacji do analizy: Castinetti 2008, Castinetti 2014, Moncet 2007, Sonino 1991.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej zestawiono charakterystykę badań włączonych do AKL wnioskodawcy, odpowiadających celowi przedłożonej analizy klinicznej. Pełny opis badań znajduje się w analizie klinicznej wnioskodawcy. Ze względu na fakt, że nie odnaleziono badań eksperymentalnych dotyczących ocenianej interwencji, analiza kliniczna została przeprowadzona jedynie w oparciu o badania obserwacyjne.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Choroba Cushinga</b>			
<p><b>Castinetti 2014</b> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano źródła finansowania</p>	<p>Badanie jednoramienne retrospektywne, wieloośrodkowe (Francja).</p> <p><u>Interwencja:</u> Ketokonazol</p> <p>Dawka początkowa: 200-1200 mg / dzień</p> <p>➤ Grupa I</p> <p>Pacjenci leczeni przed operacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- średnia dawka początkowa 585 ± 242 mg / dzień</li> <li>- średnia dawka końcowa 755 ± 284 mg / dzień</li> </ul> <p>➤ Grupa II</p> <p>Pacjenci z przeciwwskazaniem do operacji, po niepowodzeniu operacji lub w oczekiwaniu na radioterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- średnia dawka początkowa 542,7 ± 198 mg / dzień</li> <li>- średnia dawka końcowa 779 ± 292 mg / dzień</li> </ul> <p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>➤ Grupa I: średnia 4,05 ± 4,1 miesięcy (zakres: 0,03 – 15 miesięcy)</p> <p>➤ Grupa II: średnia 24,8 ± 33,6 miesięcy (zakres: 0,2 – 135 miesięcy)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z chorobą Cushinga leczeni ketokonazolem w latach 1995-2012</li> <li>• diagnoza choroby Cushinga potwierdzona cewnikowaniem zatok skalistych poprzez test stymulacji CRH lub testem z desmopresyną (gdy wyn k MRI przysadki jest negatywny)</li> <li>• kliniczna i hormonalna ocena pacjentów przed przystąpieniem do leczenia ketokonazolem (stężenie ACTH i kortyzolu),</li> <li>• świadoma zgoda na udział w badaniu</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> N= 200 (156 kobiet / 44 mężczyzn) Grupa I: N = 40 Grupa II: N = 160 (n = 32, przeciwwskazania do operacji lub brak zgody na operację; n = 93, niepowodzenie operacji; n = 35, w oczekiwaniu na efekty radioterapii)</p> <p><u>Wiek</u> średnia wieku 41,9 ± 18, 8 lat (zakres: 8 – 87 lat)</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena kontroli poziomu kortyzolu: pełna (UFC w normie), częściowa (spadek UFC o ≥50%, ale nadal powyżej normy) lub brak kontroli choroby (brak zmiany poziomu UFC),</li> <li>• poprawa objawów klinicznych (cukrzyca, nadciśnienie i hipokaliemia)</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane (głównie wątroba)</li> </ul>
<p><b>Castinetti 2008</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Badanie jednoramienne, retrospektywne, jednoośrodkowe (Francja).</p> <p><u>Interwencja:</u> Ketokonazol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dawka początkowa: 200-400 mg dziennie</li> <li>- w razie potrzeby, dawka była zwiększana o 200 mg / dziennie raz na 10-15 dni</li> <li>- dawka maksymalna: 1200 mg / dzień</li> </ul> <p><u>Okres leczenia:</u> 22,6 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z chorobą Cushinga leczeni ketokonazolem w latach 1995-2005</li> <li>• diagnoza choroby Cushinga została potwierdzona na podstawie obrazu klinicznego choroby, podwyższonego poziomu wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu (UFC, średnia z 3 próbek), podwyższony poziom kortyzolu w surowicy i ACTH oraz brak odpowiedzi na standardowy test hamowania niską dawką deksametazonu (2 mg/d przez 2 dni) i odpowiedniej odpowiedzi na test przy zastosowaniu wysokich dawek DEX (8 mg / dzień przez 2 dni); w przypadku braku jednoznacznego obrazu gruczolaka przysadki podczas obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) wykonano IPSS);</li> <li>• świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak danych</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych z kontrolą choroby (tj. znormalizowane UFC)</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa objawów hiperkortyzolizmu (ciśnienie krwi, masa ciała, cukrzyca)</li> <li>• normalizacja stężenia hormonów</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<u>Liczebność populacji:</u> N = 38	
<b>Zespół Cushinga</b>			
<b>Moncet 2007</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania	Badanie jednoramienne obserwacyjne, jednoośrodkowe (Argentyna) <u>Interwencja:</u> Ketokonazol w dawce 200-1200 mg / dzień <u>Okres leczenia:</u> Średnia długość leczenia: 0,8 roku (od 15 dni do 13 lat)	<u>Kryteria włączenia:</u> • pacjenci chorzy na zespół Cushinga leczeni ketokonazolem <u>Kryteria wykluczenia:</u> • brak danych <u>Liczebność populacji:</u> N = 54 pacjentów: n = 27 przed operacją; n = 11 nie kwalifikujących się do operacji; n = 16 po operacji i / lub radioterapii <u>Wiek pacjentów:</u> 38 ± 13,1 lat (zakres 14 – 63 lat)	<u>Skuteczność:</u> • odpowiedź na leczenie (czas do odpowiedzi, zmiana stężenia wolnego kortyzolu, odsetek normalizacji UFC i efekty kliniczne) <u>Bezpieczeństwo:</u> • zdarzenia niepożądane
<b>Sonino 1991</b> <u>Źródło finansowania:</u> Publikacja była w części finansowana przez MURST Grant (Rzym, Włochy)	Badanie jednoramienne, retrospektywne, jednoośrodkowe (Włochy). <u>Interwencja:</u> Ketokonazol w dawce od 400 do 1200 mg dziennie (większość pacjentów otrzymywała 600 mg dziennie) <u>Okres leczenia:</u> - 4 pacjentów < 1 miesiąc; - 18 pacjentów 1-6 miesięcy; - 12 pacjentów > 6 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> • pacjenci z zespołem Cushinga leczeni ketokonazolem <u>Kryteria wykluczenia:</u> • brak danych <u>Liczebność populacji:</u> 34 chorych na zespół Cushinga: n = 28 z defektami przysadki, n = 1 z defektem gruczołaka nadnerczy, n = 2 z pierwotnym obustronnym guzkowym przerostem nadnerczy, n = 1 z rakiem nadnerczy, n = 2 z ektopową produkcją ACTH	<u>Skuteczność:</u> • wydalanie kortyzolu z moczem (UFC) • stężenie kortyzolu w osoczu • stężenie ACTH <u>Bezpieczeństwo:</u> • zdarzenia niepożądane

ACTH – hormon adrenokortykotropowy; CRH – kortykoliberyna; DEX – deksametazon; UFC – wolny kortyzol w moczu ang. *urinary free*, ISPP - cewnikowanie zatok skalistych (ang: *Inferior Petrosal Sinus Sampling*)

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej za pomocą skali NICE. Analitycy Agencji mają odmienne zdanie od wnioskodawcy dotyczące pytania o opis w badaniach kryteriów włączenia i wykluczenia. W opinii Agencji badanie, w którym opisano jedynie kryteria włączenia bez określenia kryteriów wykluczenia w ocenie jakości nie powinno otrzymać punktu. Punktu nie przyznano także w badaniu Sonino 1991 za brak stwierdzenia, że pacjenci byli kolejno włączani do badania.

W pozostałych punktach ocena analityków jest zbieżna z przyjętą oceną wnioskodawcy. Po jednym punkcie przyznano za jasne określenie celu badania, zdefiniowanie kryteriów włączenia i wykluczenia, stratyfikację raportowanych wyników.

Tylko w badaniu Castinetti 2014 przyznano punkt za wieloośrodkowość badania (pozostałe badania były jednoośrodkowe).

Analizowane badania otrzymały od 3 do 5 pkt w 8 stopniowej skali.

**Tabela 14. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE przez Agencję**

Pytanie	Castinetti 2014	Castinetti 2008	Moncet 2007	Sonino 1991
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	tak	nie	nie	nie
Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisana?	tak	tak	tak	tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	nie	nie	nie	nie

Pytanie	Castinetti 2014	Castinetti 2008	Moncet 2007	Sonino 1991
Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	tak	tak	tak	tak
Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	nie	nie	nie	nie
Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	nie	nie	nie	nie
Czy opisano jasno wyniki badania?	tak	tak	tak	tak
Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	tak	nie	tak	nie
<b>Podsumowanie wyników</b> (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	<b>5/8</b>	<b>3/8</b>	<b>4/8</b>	<b>3/8</b>

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL, strona 107):

- W największym badaniu dotyczącym oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu (Castinetti 2014) włączono chorych również poniżej 12 r.ż.
- Długość leczenia różniła się między badaniami oraz w ramach poszczególnych badań.
- We włączonych badaniach nie analizowano przeżycia całkowitego ani jakości życia chorych.

#### Komentarz analityków Agencji:

Analitycy Agencji są zgodni z autorami AKL co do przedstawionych ograniczeń włączonych badań. Jednakże po przeprowadzeniu własnej oceny jakości badań za pomocą narzędzia skali NICE stwierdzono niższą wiarygodność badań niż wskazana w AKL wnioskodawcy.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badania Castinetti 2008, Moncet 2007 i Sonino 1991 zostały przeprowadzone na odpowiednio 38, 54 i 34 pacjentach. Jest to stosunkowo mała liczba, co może rzutować na wiarygodność uzyskanych wyników.

### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Brak możliwości numerycznego porównania ketokonazolu z wybranymi komparatorami stanowi ograniczenie analizy i powoduje, że konieczna jest akceptacja naturalnych ograniczeń dotyczących heterogeniczności zarówno charakterystyk populacji chorych włączonych do poszczególnych badań, jak i metod badań (m. in. przedstawienie wyników w różnych subpopulacjach chorych, różne punkty końcowe, różne okresy obserwacji chorych). Włączenie do niniejszego przeglądu w większości badań jednoramiennych skutkuje niską wiarygodnością i oceną przedstawionych wyników. W związku z tym, wyniki porównania tych terapii niezależnie do stosowanej metody należy interpretować z ostrożnością.*
- *Brak badań randomizowanych oceniających stosowanie ketokonazolu w populacji chorych z endogennym zespołem Cushinga, co skutkuje koniecznością przeprowadzenia analizy na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.*
- *Dla badań bez randomizacji i badań obserwacyjnych przyjęto graniczną liczebność populacji na poziomie ponad 20 chorych leczonych daną interwencją. Ograniczenie wyklucza opisy niewielkich serii przypadków o ograniczonej wiarygodności i możliwości wnioskowania.*
- W niektórych badaniach włączono chorych również poniżej 12 r.ż. (Castinetti 2014 dla ketokonazolu oraz Valassi 2012 i Verhelst 1991 dla metyraponu; brak danych w badaniu Daniel 2015 dla metyraponu). Odsetek kobiet w badaniach był różny. Również długość leczenia pomiędzy badaniami oraz w ramach poszczególnych badań była mocno zróżnicowana — od kilku dni do kilku lat.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie klinicznej wnioskodawca dokonał oceny skuteczności klinicznej ketokonazolu na podstawie pośredniego punktu końcowego, jakim jest poziom stężenia kortyzolu. Uzasadniono to faktem, iż przewlekła ekspozycja na kortyzol u pacjentów z zespołem Cushinga ma wpływ na cechy fizyczne oraz psychiczne pacjentów i wiąże się z pogorszeniem funkcjonowania społecznego w porównaniu

z populacją ogólną. Wskutek tego, wnioskodawca uważa, że redukcja poziomu kortyzolu w związku z zastosowanym leczeniem stanowi pośredni punkt końcowy o istotnym znaczeniu dla chorego.

- Jednośrodkowe badanie Castinetti 2014 i wielośrodkowe Castinetti 2008 zostały przeprowadzone we Francji, do pierwszego z nich zrekrutowano pacjentów (N=38) z chorobą Cushinga leczonych ketokonazolem w latach 1995 – 2005, natomiast do Castinetti 2014 (N=200) między 1995 – 2012. W związku z tym istnieje pewne ryzyko, że badanie Castinetti 2014 uwzględnia szpital monitorowany w jednośrodkowym badaniu Castinetti 2008, przez co pacjenci w badaniu opublikowanym później mogą powtarzać się z populacją z badania z 2008 roku.
- Analitycy Agencji odnaleźli błąd dotyczący niewłaściwie przypisanej wielkości grup w badaniu Castinetti 2014. Zgodnie z tą publikacją liczba osób, u której oceniano kontrolę choroby, częściową kontrolę choroby lub brak kontroli choroby wynosiła w zależności od subpopulacji 39 i 158 chorych, a nie jak wskazano w AKL wnioskodawcy odpowiednio 40 i 160 (wartości te odnoszą się do populacji ogółem biorącej udział w badaniu).
- Wnioskodawca podaje w AKL, że w badaniu Sonino 1991 88% pacjentów uzyskało kontrolę choroby w wyniku stosowania terapii ketokonazolem, a u 12 % wystąpił brak kontroli choroby. Ponieważ w publikacji nie odnaleziono takiej informacji, analitycy Agencji przypuszczają, że oszacowania te mogą stanowić obliczenia własne wnioskodawcy, jednak informacja ta nie została odnotowana w AKL. Podobnie w przypadku badania Castinetti 2014, wnioskodawca podał wyniki łącznie dla analizowanych grup przy ocenie punktu końcowego – kontrola choroby, jednak podanego wyniku nie odnaleziono w dokumencie źródłowym.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nie odnaleziono badań eksperymentalnych oceniających skuteczność ketokonazolu w zespole Cushinga przeprowadzonych w porównaniu do wybranych komparatorów lub eksperymentalnych badań jednoramiennych dla ketokonazolu, w związku z czym analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań z niższego poziomu wiarygodności – badań obserwacyjnych. Z uwagi na duże ograniczenie AKL wnioskodawcy, tj. włączenie badań dla interwencji nie będących komparatorami dla Ketoconazole HRA, w niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki badań jednoramiennych dla ketokonazolu: Castinetti 2008, Castinetti 2014, Moncet 2007 i Sonino 1991.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.1.

#### **Przeżycie**

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

#### **Jakość życia**

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia.

**Pozostałe punkty końcowe** (stężeniem kortyzolu oraz pkt. związane z regresją objawów hiperkortyzolizmu – zmiana ciśnienie krwi i masy ciała oraz ocena kontroli metabolicznej u chorych z cukrzycą).

Z uwagi na to, że wnioskowane wskazanie uwzględnia chorych z zespołem Cushinga ogółem, bez rozróżnienia na czas wystąpienia operacji w trakcie leczenia, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu tylko wyników łącznie dla obu grup, bez podziału na subpopulacje, o ile takie wyniki były dostępne w analizowanych badaniach.

Odstąpiono od oszacowania łącznych wyników z dwóch badanych grup analizowanych w badaniu Castinetti 2014, ze względu na rozbieżności w okresie obserwacji pomiędzy grupami, a także z uwagi na różnice w liczebności chorych w tych podgrupach.

#### Choroba Cushinga

Ocena poziomu kortyzolu

W dwóch retrospektywnych badaniach dotyczących pacjentów z chorobą Cushinga leczonych ketokonazolem, pełną kontrolę choroby (stężenie wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu w normie) stwierdzono u 49 – 52% chorych. W przypadku chorych przyjmujących leczenie przed operacją oraz w przypadku chorych z przeciwwskazaniem do operacji / w przypadku braku efektów leczenia po operacji / w oczekiwaniu

na radioterapię odpowiednio u 36% i 23% pacjentów odnotowano częściową kontrolę ze zmniejszeniem stężenia wolnego kortyzolu w moczu (UFC) o co najmniej 50% (bez normalizacji). Kontrola choroby nie została osiągnięta odpowiednio u 15% i 27% pacjentów w badaniu Castinetti 2014 oraz u 42% w badaniu Castinetti 2008.

#### Poprawa objawów klinicznych

W badaniu Castinetti 2014 poprawę objawów klinicznych po zastosowaniu ketokonazolu stwierdzono u 42% chorych przed zabiegiem chirurgicznym oraz u 55% pacjentów z przeciwwskazaniem do operacji lub w przypadku braku efektów leczenia po operacji lub w oczekiwaniu na radioterapię (dokładne wyniki przedstawiono w rozdz. 5. 1 w AKL wnioskodawcy).

W badaniu Castinetti 2008 autorzy badania podają, że wśród 17 chorych z kontrolą choroby u wszystkich stwierdzono regresję klinicznych objawów hiperkortyzolizmu: unormowanie poziomu ciśnienia krwi po 3 – 6 miesiącach, utrata masy ciała 1 – 2 kg w 3 miesiące oraz 5 kg w 1 rok. U 5 pacjentów z cukrzycą doszło do poprawy kontroli parametrów metabolicznych.

#### Zespół Cushinga

Kontrolę choroby (24h UFC w normie lub poniżej normy) wśród pacjentów z zespołem Cushinga leczonych ketokonazolem odnotowano u 85% chorych w badaniu Moncet 2007 oraz u 88% w badaniu Sonino 1991. U 11% chorych opisanych w publikacji Moncet 2007 wystąpiło „zjawisko ucieczki”.

Poprawę parametrów związanych z ciśnieniem krwi i poziomem glukozy oraz poprawę siły mięśniowej, redukcję masy ciała, obrzęku czy normalizację cyklu miesięczkowego obserwowano u 50 – 80% badanych (Moncet 2007).

W badaniu Sonino 1991 po zastosowaniu ketokonazolu zaobserwowano także poprawę objawów klinicznych zespołu Cushinga, jak: nadciśnienie, hipokaliemia, cukrzyca.

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – kontrola choroby (w tym kontrola częściowa oraz brak kontroli)**

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana	Okres obserwacji Średnia ± SD (zakres) [miesiące]	n/N (%)
<b>Choroba Cushinga</b>				
<b>Kontrola choroby</b>	Castinetti 2014	Przed operacją	4,05 ± 4,1 (0,03 - 15)	19*/39 (48,9)
		P/wskazanie do operacji, brak efektów po operacji / w oczekiwaniu na radioterapię	24,8 ± 33,6 (0,2 – 135)	78/158 (49,3)
	Castinetti 2008	Pacjenci przed i po operacji	22,6 ± bd (bd)	17/33 (51,5)
<b>Częściowa kontrola choroby (spadek UFC ≥ 50%, ale nadal powyżej normy)</b>	Castinetti 2014	Przed operacją	4,05 ± 4,1 (0,03 - 15)	14*/39 (35,9)
		P/wskazanie do operacji, brak efektów po operacji / w oczekiwaniu na radioterapię	24,8 ± 33,6 (0,2 – 135)	37/158 (23,4)
<b>Brak kontroli choroby</b>	Castinetti 2014	Przed operacją	4,05 ± 4,1 (0,03 - 15)	6/39 (15,4)
		P/wskazanie do operacji, brak efektów po operacji / w oczekiwaniu na radioterapię	24,8 ± 33,6 (0,2 – 135)	43/158 (27,2)
	Castinetti 2008	Pacjenci przed i po operacji	22,6 ± bd (bd)	16/33 (42,3)
<b>Poprawa objawów klinicznych (nadciśnienie, cukrzyca, hipokaliemia)</b>	Castinetti 2014	Przed operacją	4,05 ± 4,1 (0,03 - 15)	16/38 (42,1)
		P/wskazanie do operacji, brak efektów po operacji / w oczekiwaniu na radioterapię	24,8 ± 33,6 (0,2 – 135)	74/134 (55,2)

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana	Okres obserwacji Średnia ± SD (zakres) [miesiące]	n/N (%)
<b>Zespół Cushinga</b>				
<b>Kontrola choroby** / poziom kortyzolu poniżej normy (subnormal) w ocenie stężenie kortyzolu 24 h</b>	Moncet 2007	Pacjenci przed i po operacji	0,8 lat ± bd*** (15 dni – 13 lat)	44/52 (85,0)
	Sonino 1991	Pacjenci przed i po operacji	Bd (4 dni – 3 lata)***	30/34 (88,2)*
<b>Zjawisko uciezki „Escape phenomenon”</b>	Moncet 2007	Pacjenci przed i po operacji	0,8 lat ± bd*** (15 dni – 13 lat)	6*/52 (11,0)

bd – brak danych

\* Oszacowania własne Agencji

\*\* Zakres uznawany za normę Moncet 2007: 20-90 µg/24 h; Sonino 1991: 55-331 nmol/24h (20-120 µg/24 h)

\*\*\* Okres leczenia

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona we wszystkich 4 badaniach uwzględnionych w analizie weryfikacyjnej: Castinetti 2008, Castinetti 2014, Moncet 2007 i Sonino 1991. Do najczęściej spotykanych zdarzeń niepożądanych w powyższych badaniach należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, niedoczynność nadnerczy, hepatotoksyczność oraz podwyższone stężenie enzymów wątrobowych. Szczegółowe wyniki oceny bezpieczeństwa z poszczególnych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

W tabelce nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych, które występowały u mniej niż 5% badanej populacji.

**Tabela 16. Ocena bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu w populacji pacjentów (>5%) z chorobą lub zespołem Cushinga na podstawie badań Castinetti 2008, Castinetti 2014, Moncet 2007 i Sonino 1991**

Zdarzenie		Badanie	Okres obserwacji* Średnia (zakres) [miesiące]	n/N (%)
Rezygnacja z leczenia	Ogółem	Castinetti 2008	22,6 ± bd (bd)	8/38* (21,1)
	Brak efektywności leczenia	Castinetti 2014	brak danych dla populacji ogółem	43/160 (26,8)
	Efekty uboczne			11/160 (6,9)
	Włączenie innej terapii pomimo skuteczności ketokonazolem			41/160 (26,6)
	Skuteczność radioterapii			8/160 (5,0)
Podwyższenie stężenia enzymu wątrobowego	Castinetti 2014	22,6 ± bd (bd)	30/190 (15,8)	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Castinetti 2014	22,6 ± bd (bd)	25/190 (13,1)	
	Sonino 1991	bd	4/34 (12,0)	
Niedoczynność nadnerczy	Castinetti 2014	22,6 ± bd (bd)	10/190 (5,4)	
	Moncet 2007		0,8 lat ± bd (15 dni – 13 lat)	10/54 (18,5)
Hepatotoksyczność		6/54 (11,0)		
Swędzenie skóry		3/54 (5,5)		
Efekty uboczne		18/54 (33,0)		

\*założono, że profil bezpieczeństwa oceniany był u wszystkich pacjentów, zgodnie z informacją podaną przez autorów badania, że nie utracono żadnego pacjenta z obserwacji.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji odnaleźli dodatkowo prospektywne badanie obserwacyjne Young 2018, w którym opisano wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu w zakresie hepatotoksyczności w ramach *compassionate use* u 108 pacjentów z zespołem Cushinga we Francji. 47 pacjentów nie było wcześniej leczonych za pomocą preparatów zawierających ketokonazol, 61 przyjmowało zaś ketokonazol w innej postaci. Mediana dawki w całej populacji wyniosła 600 mg / dzień. U 6 pacjentów (5,6%) doszło do uszkodzenia wątroby, z czego 3 przypadki określono jako związane z przyjmowaniem ketokonazolu. Do najczęściej obserwowanych nieprawidłowości należał bezobjawowy wzrost stężenia enzymów wątrobowych.

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

#### Informacje na podstawie ChPL Ketoconazole HRA

W ChPL Ketoconazole HRA jako działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ), podano zaburzenia wątroby i dróg żółciowych oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmniejszenie liczby płytek krwi, przemieszczające zmniejszenie stężenia testosteronu. Do często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących działań niepożądanych zalicza się zaburzenia endokrynologiczne (niedoczynność kory nadnerczy), zaburzenia żołądka i jelit (nudności, ból brzucha, wymioty, biegunka), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (świąd, wysypka).

Hepatotoksyczność jest najcięższym działaniem niepożądanym. Występuje głównie w postaci ostrej toksyczności wątrobokomórkowej, ale może również przyjmować postać cholestatycznego uszkodzenia wątroby lub toksyczności mieszanej. Ciężkie działanie hepatotoksyczne ketokonazolu występuje rzadko (1/15 000). Zgłaszano występowanie przypadków zakończonych zgonem, w szczególności w razie kontynuacji leczenia, mimo zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. Aktywność tych enzymów wraca do normy w ciągu 2-12 tygodni po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia ketokonazolem. Wydaje się, że występowanie hepatotoksyczności nie jest zależne od dawki. Przed wdrożeniem leczenia należy wziąć pod uwagę wszystkie potencjalne czynniki hepatotoksyczności oraz nieprawidłową aktywność enzymów wątrobowych, stwierdzoną przed rozpoczęciem leczenia Ketoconazole HRA. Produktu leczniczego Ketoconazole HRA nie należy stosować, jeśli aktywność enzymów wątrobowych jest większa niż dwukrotna wartość górnej granicy zakresu wartości prawidłowych lub w przypadku równoczesnego podawania z innymi lekami o działaniu hepatotoksycznym. Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych należy prowadzić raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia, a następnie co miesiąc przez 6 miesięcy. Jeśli aktywność enzymów wątrobowych jest większa niż trzykrotna wartość górnej granicy zakresu wartości prawidłowych, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Ketoconazole HRA.

Niedoczynność kory nadnerczy może wystąpić u pacjentów leczonych ketokonazolem bez uzupełnienia niedoborów glikokortykosteroidów lub jeśli suplementacja glikokortykoidami jest niewystarczająca. Pacjenci powinni być monitorowani oraz poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z niedoborem kortyzolu (np. osłabienie, zmęczenie, jadłowstręt, nudności, wymioty). Niedoczynność kory nadnerczy można wykryć w wyniku okresowej oceny klinicznej i monitorowania stężenia kortyzolu w osoczu i / lub surowicy lub ślinie. W przypadku wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy należy tymczasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Ketoconazole HRA lub zmniejszyć jego dawkę, oraz jeśli to konieczne, wprowadzić suplementację kortykosteroidami.

#### FDA

Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) 26.07.2013 r. podjęła działania w sprawie tabletek doustnych Nizoral (ketokonazol). Działanie te uwzględniały ograniczenie stosowania produktu leczniczego, ostrzeżenia przed potencjalnymi zdarzeniami niepożądanymi (urazy wątroby oraz problemy z korą nadnerczy) i ostrzeżenia przed interakcjami z innymi lekami.

Hepatotoksyczność – tabletki doustne Nizoral mogą powodować urazy wątroby, które mogą doprowadzić do konieczności transplantacji lub śmierci. FDA stanowczo nie zaleca stosowania ketokonazolu u pacjentów z chorobami wątroby. Dodatkowo, powstały nowe zalecenia o monitorowaniu pacjentów z toksycznością wątroby leczonych ketokonazolem.

Tabletki doustne Nizoral mogą również powodować niedoczynność nadnerczy poprzez zmniejszenie produkcji kortykosteroidów w organizmie. Kortykosteroidy są produkowane w nadnerczach, znajdujących się na górnych częściach nerek. Pracownicy służby zdrowia powinni monitorować wydolność nadnerczy u pacjentów stosujących doustne tabletki Nizoral, którzy mają problemy z nadnerczami.

Źródło: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362415.htm> [data dostępu: 9.04.2018]

### EMA

Najczęściej spotykane efekty uboczne przy stosowaniu Ketokonazolu HRA to niedoczynność nadnerczy, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, świąd, swędzenie oraz wzrost poziomu enzymów wątrobowych we krwi. Ketokonazol HRA nie powinien być stosowany u pacjentów z chorobami wątroby, u których poziom enzymów wątrobowych we krwi jest powyżej normy. Ketokonazol HRA nie powinien być też stosowany u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią.

26.07.2016 r. Europejska Agencja Leków zaleciła zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu doustnych leków zawierających ketokonazol. Korzyści ze stosowania doustnych leków zawierających ketokonazol nie przeważają nad ryzykiem uszkodzenia wątroby w leczeniu infekcji grzybiczych.

Źródło: <http://www.urpl.gov.pl/pl/europejska-agencja-lek%C3%B3w-zaleca-zawieszenie-pozwolen-na-dopuszczanie-do-obrotu-dla-doustnych-lek%C3%B3w> [data dostępu: 9.04.2018]

### URPL

W związku z ryzykiem wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności związanej z przyjmowaniem leków zawierających ketokonazol do stosowania doustnego, 11.10.2013 r. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych poinformował, że w związku z notyfikacją decyzji wykonawczej Komisji Europejskiej dotyczącej pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi do stosowania doustnego, zawierających substancję czynną ketokonazol ustanawiającej obowiązek zawieszenia przez państwa członkowskie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających ketokonazol do stosowania doustnego, wystąpił do Głównego Inspektora Farmaceutycznego z wnioskiem o wstrzymanie w obrocie oraz o zakaz wprowadzenia do obrotu produktów leczniczych:

- Ketokonazol (Ketoconazolum) tabletki, 200 mg - podmiot odpowiedzialny: Polfarmex S.A., Polska;
- Ketoconazole Hasco (Ketoconazolum) tabletki, 200 mg – podmiot odpowiedzialny: Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A., Polska.

Na skutek wyżej wymienionego wniosku, 18.10.2013 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał decyzję o zakazie wprowadzenia do obrotu oraz wstrzymania obrotu wspomnianymi produktami leczniczymi.

Europejska Agencja Leków podała do publicznej wiadomości informację, iż jest wiadomym, że ketokonazol jest stosowany poza wskazaniami w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga i aby nie pozbawiać tych pacjentów leczenia właściwe organy państw członkowskich mogą udostępniać te leki w kontrolowanych warunkach.

W związku z powyższym w dniu 28 listopada 2013 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał decyzje nr 6/D/2013 oraz 7/D/2013 uchylające decyzje wstrzymujące w obrocie w/w produkty lecznicze.

Źródło: <http://www.urpl.gov.pl/pl/search/node/ketokonazol> [data dostępu: 9.04.2018]

### WHO

Przy pomocy wyszukiwarki *VigiAccess* odnaleziono zestawienie liczby reakcji niepożądanych występujących po zastosowaniu ketokonazolu z podziałem na typy przedstawione poniżej. Najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania proceduralne oraz zaburzenia układu nerwowego.

**Tabela 17. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu ketokonazolu wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3 875
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	2 760
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 417
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1 092
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 004

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu nerwowego	910
Zaburzenia takie jak: zaburzenia poziomu enzymów, utrata / wzrost masy ciała, wzrost częstości rytmu serca	734
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe	298
Infekcje	270
Zaburzenia psychiczne	268
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	268
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	251
Zaburzenia oczu	247
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	245
Zaburzenia systemu immunologicznego	216
Zaburzenia naczyniowe	215
Choroby serca	213
Zaburzenia układu rozrodczego	188
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	160
Problemy z produktem	109
Zaburzenia ucha i błędnika	74
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone ( w tym torbiele i polipy)	62
Zaburzenia endokrynologiczne	60
Zaburzenia ciąży	45
Funkcjonowanie społeczne	30
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	22
Procedury chirurgiczne i medyczne	11

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp 09.04.2018 r.]

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem AKL było porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa ketokonazolu z metyraponem, pazyreotydem i standardowym leczeniem wspomagającym. Należy zwrócić uwagę, że Agencja wyżej wymienione komparatory uznała za niewłaściwe. Aktualnym postępowaniem klinicznym w leczeniu endogennego zespołu Cushinga jest Ketoconazol Hasco, produkt leczniczy refundowany w Polsce. W związku z tym, odstąpiono od przedstawienia wyników badań innych niż dla ketokonazolu.

W ramach AKL wnioskodawca przeprowadził przegląd opracowań wtórnych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. W efekcie do analizy włączono 3 przeglądy: Diez 2007, Gadelha 2014 i Lau 2015, które uwzględniały 3 z 4 badań pierwotnych włączonych do AKL. Celem wspomnianych publikacji był przegląd obecnych opcji terapeutycznych w leczeniu choroby Cushinga oraz porównanie ich skuteczności i bezpieczeństwa. W przeglądzie Diez 2007 (badanie opisujące Sonino 1991) wykazano, że stosowanie ketokonazolu u pacjentów z zespołem Cushinga skutkuje szybką redukcją UFC i poprawą objawów klinicznych. W wyniku stosowania ketokonazolu stężenie wolnego kortyzolu w moczu poprawiło się u 81% badanych. Wśród zdarzeń niepożądanych występowała niedoczynność nadnerczy oraz zjawisko ucieczki (ang. *escape phenomenon*, przy długookresowym leczeniu). W przeglądzie Gadelha 2014 (badanie opisujące: Sonino 1991, Moncet 2007, Castinetti 2008) badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ketokonazolu u 38 pacjentów z chorobą lub zespołem Cushinga. W przypadku choroby Cushinga (1 badanie) wykazano, że terapia wnioskowaną substancją skutecznie normalizuje poziom wolnego kortyzolu we krwi u 45% pacjentów (17/38). Dodatkowo, u pacjentów odpowiadających na leczenie poprawiło się również ciśnienie oraz zmniejszyła się masa ciała. Zdarzenia niepożądane obejmowały: hepatotoksyczność, nudności oraz biegunkę. W przypadku zespołu Cushinga (dwa badania) odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 88% i 81% pacjentów (normalizacja lub częściowa normalizacja UFC). Należy jednak zaznaczyć, że badania uwzględnione w przeglądzie Gadelha 2014 zostały ocenione jako niskiej jakości. Do przeglądu Lao 2015 (badanie opisujące: Moncet 2007, Castinetti



2008) włączono 2 badania retrospektywne o małej populacji, również oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ketokonazolu. W jednym z włączonych badań u 85% badanych poziom wolnego kortyzolu we krwi został znormalizowany lub częściowo znormalizowany. Dodatkowo, u wszystkich leczonych pacjentów poprawie uległy objawy kliniczne. W drugim badaniu redukcję UFC i poprawę objawów klinicznych stwierdzono u 45% pacjentów. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w tym badaniu należy zaliczyć: hepatotoksyczność, niedoczynność nadnerczy oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowe.

W AKL nie wskazano, że włączone do przeglądu badania dotyczące ketokonazolu mają charakter obserwacyjny i w rzeczywistości stanowią podstawę do oceny skuteczności praktycznej, nie zaś eksperymentalnej.

W wyniku selekcji badań Agencja przeanalizowała 4 jednoramienne badania obserwacyjne (dwa dla zespołu Cushinga i 2 dla choroby Cushinga): Castinetti 2008, Castinetti 2014, Moncet 2007 i Sonino 1991. Głównym badanym punktem końcowym we wspomnianych badaniach były parametry takie jak: kontrola choroby wyrażone w postaci UFC, poprawa objawów klinicznych, poprawa ciśnienia krwi, cukrzyca, miopatii, hipokalemii, otyłości oraz zdarzenia niepożądane. Wyniki tych badań wykazały skuteczność i względne bezpieczeństwo ketokonazolu w leczeniu choroby i zespołu Cushinga. Kontrolę choroby w wyniku stosowania ketokonazolu stwierdzaną w oparciu o poziom wolnego kortyzolu w moczu uzyskano u od ok. 49% do 88% badanych w zależności od badania i ocenianej populacji. Obserwowano również poprawę objawów klinicznych zespołu Cushinga, m.in. nadciśnienia, cukrzyca, hipokalemii u od 42% do nawet 80% chorych przyjmujących ketokonazol. Niewielka ilość pacjentów nie reagowała na leczenie. Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że ketokonazol jest dobrze tolerowany w leczeniu pacjentów z chorobą lub zespołem Cushinga. Mimo to, w badaniach występowały zdarzenia niepożądane. Spośród nich najczęściej raportowano: podwyższenie stężenia enzymu wątrobowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, niedoczynność nadnerczy oraz hepatotoksyczność, która była przyczyną zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu doustnych leków zawierających ketokonazol.

Analitycy zwracają uwagę na ograniczenia metodologiczne publikacji włączonych do AKL. Wśród odnalezionych badań brak jest zakończonych badań RCT dotyczących terapii ketokonazolem w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. W związku z tym, wnioskodawca przedstawił badania o umiarkowanej lub niskiej jakości. Zarówno wnioskodawca, jak i analitycy Agencji ocenili wspomniane badania od 3 do 6 na 8 możliwych punktów w skali NICE. Dodatkowo, trzy z czterech analizowanych publikacji opierają się na badaniach przeprowadzonych w stosunkowo małych populacjach. Wskutek tego, wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie tych wyników jest zdecydowanie ograniczone. W bazie [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) wnioskodawca odnalazł informację o dwóch trwających badaniach dotyczących stosowania ketokonazolu w chorobie Cushinga jako elementu leczenia skojarzonego z kabergoliną i ketokonazolem (2006-004080-55) oraz z oktreotydem (2011-003264-77).

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Z uwagi na nieprawidłowości zidentyfikowane już na etapie wymagań minimalnych oraz nieprzedstawienia przez wnioskodawcę właściwych analiz farmakoekonomicznych, które uwzględniałyby porównanie z prawidłowym komparatorem, w niniejszej analizie skrótkowo przedstawiono metodykę oraz wyniki analizy ekonomicznej dostarczonej przez wnioskodawcę.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Ketoconazole HRA w leczeniu pacjentów powyżej 12 r.ż. z endogennym zespołem Cushinga w ramach refundacji.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

- ketokonazol (Ketoconazole HRA, 200 mg, 60 tabl.),
- metyrapon (Metopirone 250 mg, kapsułki miękkie, 50 kaps.),
- pazyreotyd (Signifor, roztwór do wstrzykiwań, 30 ampułek w dawce 0,3, 0,6 i 0,9 mg),
- BSC (ang. *best supportive care*) – najlepsza terapia wspomagająca.

##### Perspektywa

- NFZ,
- wspólna (NFZ + pacjent),
- dodatkowo wnioskodawca przedstawił perspektywę pacjenta.

##### Horyzont czasowy

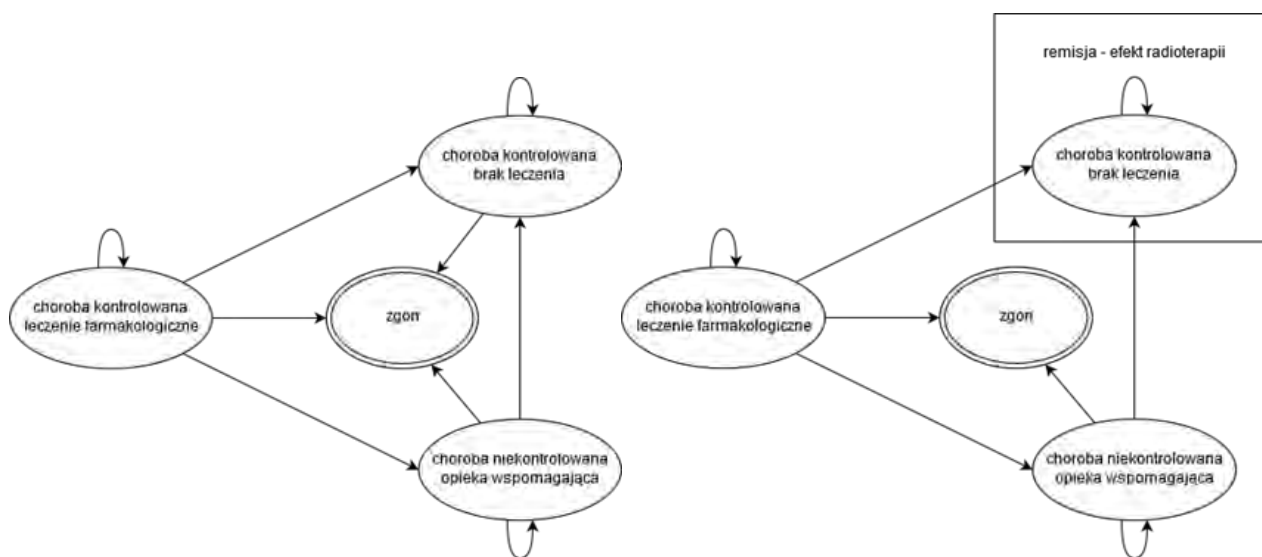
Przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

##### Model

Wnioskodawca przedstawił dwa modele analizy CUA przeprowadzonej względem ww. komparatorów, zaimplementowane w programie MS Excel. Model 1 uwzględnia populację pacjentów stosujących farmakoterapię przed leczeniem chirurgicznym oraz chorych, u których nie można przeprowadzić operacji, operacja okazała się nieskuteczna lub preferujących farmakoterapię. Model 2 dotyczy pacjentów oczekujących na efekt radioterapii. Obydwa modele mają postać modeli Markowa, w których wyróżniono po 4 stany: 3 stany związane z przebiegiem choroby oraz stan absorbujący – „zgon”. Do stanów określanych przez przebieg choroby należą: „choroba kontrolowana – leczenie farmakologiczne”, „choroba niekontrolowana – opieka wspomagająca”, „choroba kontrolowana – brak leczenia”. Ostatni stan w modelu 2 jest związany z pojawieniem się efektu radioterapii. Modele uwzględniają cykle trwające 2 miesiące.

Schematy modeli przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Schematy przejść w modelach CUA. Z lewej – model 1, z prawej – model 2



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Parametry dotyczące skuteczności klinicznej przyjęto na podstawie badań włączonych do AKL, publikacji Estrada 1997 dotyczącej wyników pacjentów z chorobą Cushinga, którzy przeszli radioterapię po nieudanej operacji przysadki oraz danych Głównego Urzędu Statystycznego (tabele trwania życia). Szczegółowe założenie opisano w rozdziale 2 AE wnioskodawcy.

#### Uwzględnione koszty

W modelach uwzględniono koszty leków, diagnostyki i monitorowania pacjentów, leczenia chirurgicznego, a także koszty leczenia powikłań zespołu Cushinga. Koszty leczenia działań niepożądanych stosowanych leków zostały pominięte, ze względu na przyjęcie założenia, że głównym sposobem ich leczenia jest odstawienie leku.

#### Koszty leków

Koszty ketokonazolu zostały oszacowane w oparciu o założenie o objęciu refundacją wnioskowanego leku w ramach nowej grupy limitowej oraz przyjęcie odpłatności ryczałtowej. Dla obydwu modeli przedstawiono również warianty uwzględniające zaproponowany mechanizm podziału ryzyka. Jako średnią dawkę dobową w modelach przyjęto 610 mg – średnią dobowych dawek ketokonazolu podawanych w badaniach włączonych do analizy, ważoną liczebnością pacjentów włączonych do poszczególnych badań.

Zarówno w przypadku metyraponu, jak i pazyreotydu przyjęto na podstawie AWA Metopirone 2015 oraz AWA Signifor 2013, że leki te są refundowane w ramach osobnych programów lekowych i znajdują się w oddzielnych grupach limitowych, mimo, że leki te nie są obecnie objęte refundacją. W przypadku pazyreotydu, dla którego wnioskowano objęcie refundacją trzech prezentacji leku, na podstawie informacji z AWA Signifor 2013 za prezentację wyznaczającą podstawę limitu uznano Signifor 0,9 mg. W analizach nie wskazano źródła przyjętych cen produktów zawierających metyrapon i pazyreotydy, podano jedynie, że są to dane wnioskodawcy. Jako cenę zbytu netto preparatu Metopirone, którego podmiotem odpowiedzialnym jest wnioskodawca, przyjęto [redacted] PLN, natomiast preparatów Signifor 0,3 mg, 0,6 mg i 0,9 mg odpowiednio [redacted] PLN, [redacted] PLN oraz [redacted] PLN. Zużycie metyraponu zostało wyznaczone analogicznie jak w przypadku ketokonazolu na podstawie danych z włączonych badań (średnia dobową dawką na poziomie 1450 mg). Natomiast dawkowanie pazyreotydu zostało wyznaczone w oparciu o zapisy ChPL Signifor – niezależnie od prezentacji, pacjenci przyjmują lek dwa razy dziennie oraz założenie, że 50% chorych stosuje Signifor 0,6 mg, a udział pozostałych prezentacji jest taki sam i wynosi po 25%.

#### Koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów

Koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów w ramieniu ketokonazolu zostały oszacowane na podstawie informacji z ChPL Ketoconazole HRA oraz projektu programu dla leku Metopirone. Taki sam schemat postępowania przyjęto dla BSC. W przypadku metyraponu i pazyreotydu koszty diagnostyki i monitorowania oszacowano w oparciu o dane z Charakterystyk Produktów Leczniczych Metopirone, Signifor

oraz Ketoconazole HRA, a także odpowiednich projektów programów lekowych. Do wyznaczenia powyższych kosztów posłużyły dane z Zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna oraz Zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (procedura W12, kod produktu 5.30.00.0000011, koszt – 33 PLN). Procedury wchodzące w skład diagnostyki wykonywane są jeden raz u każdego pacjenta. Natomiast częstość wykonywania procedur z zakresu monitorowania przyjęto co tydzień dla pierwszego miesiąca terapii niezależnie od interwencji, następnie co miesiąc – w przypadku ketokonazolu i metyraponu przez kolejne 6 miesięcy, a w przypadku pazyreotydu przez kolejne 2 miesiące. Szczegółowe postępowanie dla poszczególnych interwencji zostało opisane w rozdziale 2.5.2 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

#### Koszty leczenia zabiegowego

Koszty leczenia zabiegowego, uwzględniane w modelu 1 w przypadku przejścia do stanu „choroba kontrolowana, brak leczenia” przyjęto jako koszt leczenia chirurgicznego z dostępu przez zatokę klinową na podstawie średniego kosztu hospitalizacji w grupie JGP „A11 — Kompleksowe zabiegi wewnętrzzczaszkowe” – 18 650 PLN.

#### Koszty leczenia powikłań

W skład kosztów leczenia powikłań zespołu Cushinga, naliczanych w przypadku stanu „choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca” włączono koszty najważniejszych i najdroższych powikłań: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i osteoporozy. W przypadku nadciśnienia tętniczego i cukrzycy posłużono się danymi literaturowymi, natomiast koszty leczenia osteoporozy oszacowano w oparciu o dane DGL. Odsetki pacjentów, u których występują poszczególne powikłania przyjęto na podstawie publikacji Płaczkiewicz-Jankowska 2005. Szczegółowy sposób wyznaczenia ww. kosztów został opisany w rozdziale 2.7.3 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

#### **Użyteczności stanów zdrowia**

W modelach wykorzystano wartości użyteczności stanów zdrowia wyznaczone poprzez zmapowanie wyników oceny jakości życia wg kwestionariusza CushingQoL opublikowanych w pracy Santos 2012 do wartości użyteczności. W tym celu posłużono się algorytmem wyznaczonym w publikacji Roset 2013 przy użyciu metody SF-6D. Dla stanu „choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne” wykorzystano wyniki oceny jakości życia pacjentów wyleczonych, dla stanu „choroba niekontrolowana” – wyniki oceny jakości życia pacjentów z aktywną chorobą, natomiast dla stanu „choroba kontrolowana, brak leczenia” – wyniki oceny pacjentów wyleczonych z hiperkortyzolemii po zabiegu operacyjnym.

#### **Dyskontowanie**

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z Wytycznymi HTA.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Interwencja	Koszt leczenia [PLN] z RSS / bez RSS	Koszt inkrementalny ketokonazol vs. komparator [PLN] z RSS / bez RSS	Efekt [QALY]	Efekt inkrementalny ketokonazol vs. komparator [QALY]	ICUR [PLN/QALY] ketokonazol vs. komparator z RSS / bez RSS
<b>Model 1</b>					
Ketokonazol		-	2,050	-	-
Metyrapon		/ 3 616	2,047	0,003*	1 445 137
Pazyreotydyd		-63 942	2,046	0,003	-19 247 883
BSC		21 031	2,026	0,023	896 498

Model 2**					
Ketokonazol		-	1,014	-	-
Metyrapon		17 615	0,998***	0,016	1 104 824
Pazyreotyd		-77 732	0,997	0,018	-4 440 907
BSC		/ 43 052	0,970	0,044	978 116

\*W tabeli 34 w analizie wnioskodawcy błędnie podano wartość 0,002. Wartości prezentowane w AWA są zgodne z kalkulatorem wnioskodawcy

\*\*Analitycy Agencji zidentyfikowali rozbieżności między wynikami wersji papierowej analizy wnioskodawcy i załączonego kalkulatora. W ramach weryfikacji ustalono, że przyczyną rozbieżności jest zastosowanie w dostarczonym kalkulatorze CZN dla ketokonazolu innej niż wnioskowana. Przedstawione w tabeli wyniki są zgodne z wersją papierową analizy.

\*\*\*Wartość na podstawie kalkulatora wnioskodawcy. W tabeli 35 analizy wnioskodawcy podano błędną wartość 0,997.

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej

Interwencja	Koszt leczenia [PLN] z RSS / bez RSS	Koszt inkrementalny ketokonazol vs. komparator [PLN] z RSS / bez RSS	Efekt [QALY]	Efekt inkrementalny ketokonazol vs. komparator [QALY]	ICUR [PLN/QALY] ketokonazol vs. komparator z RSS / bez RSS
<b>Model 1</b>					
Ketokonazol		-	2,050	-	-
Metyrapon		3 557	2,047	0,003*	1 421 432
Pazyreotyd		-64 000	2,046	0,003	-19 265 436
BSC		20 469	2,026	0,023	872 543
<b>Model 2**</b>					
Ketokonazol		-	1,014	-	-
Metyrapon		17 209	0,998***	0,016	1 079 403
Pazyreotyd		-78 148	0,997	0,018	-4 464 652
BSC		41 878	0,970	0,044	951 445

Oznaczenia jak w tabeli powyżej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Ketoconazole HRA jest skuteczniejsze względem wszystkich rozpatrywanych komparatorów, niezależnie od wyszczególnionej subpopulacji pacjentów z zespołem Cushinga. Jednocześnie terapia z wykorzystaniem Ketoconazole HRA jest tańsza względem pazyreotydu oraz droższa niż terapia metyraponem i BSC w obydwu subpopulacjach. Oceniana interwencja jest dominująca (tańsza i skuteczniejsza) względem pazyreotydu, natomiast nieopłacalna względem metyraponu i BSC niezależnie od uwzględnienia mechanizmu RSS – wartości ICUR dla tych porównań znajdują się powyżej progu opłacalności (wynoszącego aktualnie 134 514 PLN). Szczegółowe wyniki przedstawiono w powyższych tabelach.

W rozdziale 3 analizy wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analiz z perspektywy pacjenta, wg których niezależnie od modelu i mechanizmu podziału ryzyka, lek Ketoconazole HRA jest tańszy i skuteczniejszy od wszystkich rozpatrywanych komparatorów.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wyznaczył cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, w zależności od perspektywy oraz rozpatrywanego komparatora. Szczegółowe wyniki zebrano w poniższej tabeli. W przypadku porównania z metyraponem i BSC, obliczona w ten sposób cena zbytu netto Ketoconazole HRA jest niższa od zaproponowanej, niezależnie od przyjętej perspektywy i uwzględnienia mechanizmu RSS.

Tabela 20. Cena progowa Ketoconazole HRA w zależności od modelu i porównania

Porównanie	Cena progowa z perspektywy NFZ [PLN] z RSS / bez RSS	Cena progowa z perspektywy wspólnej [PLN] z RSS / bez RSS	Zaproponowana CZN [PLN]
<b>Model 1</b>			
metyrapon	[redacted] / 2 119,94	[redacted] / 2 126,81	[redacted]
pazyreotyd	[redacted] / 9 962,07	[redacted] / 9 968,82	
BSC	[redacted] / 436,9	[redacted] / 501,29	
<b>Model 2</b>			
metyrapon	[redacted] / 1 625,98	[redacted] / 1 649,18	[redacted]
pazyreotyd	[redacted] / 7 086,95	[redacted] / 7 110,76	
BSC	[redacted] / 382,53	[redacted] / 448,94	

Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości ocenianego leku nad refundowanymi technologiami alternatywnymi, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, jednak wnioskodawca nie przeprowadził stosownych obliczeń w tym zakresie. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości poprzez zmianę wartości wybranych parametrów modeli: długości horyzontu czasowego, stóp dyskontowania, zestawu użyteczności, zestawu prawdopodobieństw nieskuteczności terapii. Zmiana żadnego z wymienionych parametrów nie wpływa na wnioskowanie z analizy. Szczegółowe wyniki analiz znajdują się w rozdziale 4 analizy wnioskodawcy.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. 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	Wnioskodawca zdecydował się na podział wnioskowanej populacji na dwie podgrupy i przedstawił dla nich oddzielne modele analizy ekonomicznej. Zdaniem analityków wydzielone subpopulacje pokrywają w całości populację wnioskowaną.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca przedstawił porównanie z BSC oraz nier refundowanymi komparatorami: metyraponem i pazyreotydem. Nie przeprowadzono jednak analizy względem obecnie stosowanej technologii medycznej we wnioskowanym wskazaniu, którą stanowi ketokonazol w postaci preparatu Ketoconazol Hasco. Porównanie względem Ketokonazolu Hasco powinno stanowić podstawowy wariant analizy ekonomicznej.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki w perspektywie pacjenta.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W ramach przeprowadzonego przeglądu wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię i rozpatrywane komparatory.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Wnioskodawca zdecydował o przyjęciu 3-letniego horyzontu czasowego analizy. W przypadku modelu 2 powołano się na rekomendacje ES 2015 i wskazaną w nich górną granicę przedziału czasowego od radioterapii do wystąpienia jej efektu. We wskazanej publikacji wartość ta wynosi 60 mies., nie zaś 3 lata.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzontie 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.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W opinii analityków Agencji żaden z rozpatrywanych w analizie komparatorów nie stanowi praktyki klinicznej. Komparatorem właściwym dla wnioskowanej technologii jest preparat Ketoconazole Hasco, który nie został uwzględniony w niniejszej analizie, w związku z czym nie spełniono wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Wnioskodawca założył, że w przypadku pozytywnej decyzji o objęciu refundacją wnioskowanego leku, będzie on dostępny w ramach nowej grupy limitowej. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w ramach wskazań *off-label* – choroba Cushinga, zespół Cushinga, refundacji podlega produkt Ketoconazole Hasco. Preparat ten znajduje się w grupie limitowej 109.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne imidazolu - ketokonazol. Wg analityków Agencji, wnioskodawca powinien przedstawić również wyniki analizy, w której wnioskowany lek jest refundowany w ramach tej grupy limitowej.

Mimo odstąpienia analityków Agencji od szczegółowej weryfikacji przedłożonych modeli z uwagi na pominięcie podstawowego komparatora, należy zwrócić uwagę na kilka podstawowych błędów. W pierwszej kolejności należy wskazać, że porównywano koszty wnioskowanego leku z aktualnie nier refundowanymi komparatorami, w przypadku których wnioskodawca założył, że są refundowane. Wnioskodawca jest jednocześnie podmiotem odpowiedzialnym leku Metopirone (metyrapon). Wskazana w analizie cena zbytu netto leku Metopirone jest niższa niż CZN podana w AWA Metopirone 2016. Nie wskazano źródeł dla przyjętych cen preparatów zawierających pazyreotyd, które są wyższe od CZN w AWA Signifor 2013. Należy podkreślić, że w przypadku wydania w przyszłości zgody na refundację metyraponu i pazyreotydu, ceny ustalone podczas negocjacji mogą różnić się od wykorzystanych w analizie.

Ponadto sposób wyznaczenia przez wnioskodawcę podstawy limitu finansowania dla leków zawierających substancję czynną pazyreotyd był niezgodny z przepisami ustawy o refundacji. Wnioskodawca podaje, że wybrana za podstawę limitu prezentacja leku Signifor dopełnia 15% obrotu ilościowego w zakładanej grupie limitowej. Należy wskazać, że w przypadku leków dostępnych w ramach programu lekowego, stosuje się zapisy art. 15 ust. 11 ustawy o refundacji, zgodnie z którymi podstawę limitu w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 100% szacowanego zapotrzebowania. Ponadto wątpliwości budzi sposób wyznaczenia wysokości limitu finansowania produktu Signifor 0,3 mg. Mimo wyznaczenia DDD dla pazyreotydu przez WHO, w obliczeniach oparto się na PDD. Dodatkowo, wnioskodawca założył odmienne PDD dla każdej prezentacji leku, stanowiące w każdym przypadku dwukrotność dawki. Ponadto, dla prezentacji 0,3 mg przyjęto wysokość limitu finansowania przekraczającą jego cenę hurtową brutto, co jest niezgodne z praktyką, wg której jeżeli wartość wyznaczona na podstawie ceny produktu stanowiącego podstawę z uwzględnieniem ilości DDD przekracza cenę hurtową brutto danego leku do ustalenia wysokości limitu finansowania wykorzystuje się jego wartość CHB (np. produkty lecznicze z grup: 1058.0, Cinacalcet, 1051.2, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna - entekawir, 1076.0, Sildenafilum zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 26 lutego 2018 r.).

Ograniczenia przedłożonej analizy ekonomicznej w ocenie wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 5 AE.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Z uwagi na fakt, że przedłożona analiza nie spełnia wymagań minimalnych, analitycy Agencji odstąpili od szczegółowej weryfikacji danych wejściowych wykorzystanych w modelach.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zaznaczył, że przeprowadził walidację wewnętrzną zaproponowanych modeli poprzez:

- podstawienie zerowych wartości dla składowych kosztowych,
- zrównanie wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów.

W analizie podano, że walidacja potwierdziła poprawność modeli, nie załączono jednak stosownego raportu.

Ponadto wskazano, że z uwagi na specyfikę podejścia analitycznego (analiza minimalizacji kosztów, a nie analiza kosztów-użyteczności) uznano, że walidacja konwergencji oraz walidacja zewnętrznej nie są wymagane i ich nie przeprowadzono. Należy podkreślić, że przedłożona analiza została przeprowadzona techniką użyteczności kosztów. Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w wyniku którego odnalazł jedną analizę opublikowaną w postaci abstraktu konferencyjnego – Björstad 2016, dotyczącą analizy kosztów-użyteczności ketokonazolu w porównaniu z metyraponem w leczeniu zespołu Cushinga w Szwecji. Wnioskodawca podał, że wyniki analizy wskazują na dominację ketokonazolu, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i społecznej. Nie zestawiono metodologii i wyników analiz, na wstępie podano jednak, że wykorzystano modele dopasowane do systemu szwedzkiego, zaprojektowane dla metyraponu, prawdopodobne więc, że model, na którym oparta jest praca Björstad 2016 jest tożsamy z wykorzystanym w niniejszej analizie.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na pominięcie przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej aktualnej praktyki klinicznej, którą stanowi stosowanie ketokonazolu w postaci preparatu Ketoconazole Hasco, analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia. Założono brak różnic w skuteczności pomiędzy interwencją ocenianą a komparatorem, w związku z czym posłużono się techniką minimalizacji kosztów. Z uwagi na fakt, że porównywane technologie stanowią w rzeczywistości tę samą interwencję, uwzględniono jedynie koszty leków. Poniżej przedstawiono wyniki obliczeń dla dwóch scenariuszy, zależnych od przyjętej grupy limitowej w ramach której następuje refundacja preparatu Ketoconazole HRA. Zużycie ketokonazolu przyjęto w ślad za wnioskodawcą na poziomie 610 mg. Obliczenia wykonano dla miesięcznych kosztów terapii, przyjmując długość miesiąca jako 30,25 dni.

#### Scenariusz 1

W scenariuszu 1 przyjęto założenie, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji Ketoconazole HRA będzie dostępny w ramach nowej grupy limitowej z odpłatnością ryczałtową.

**Tabela 22. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, scenariusz uwzględniający utworzenie nowej grupy limitowej – koszty w ujęciu miesięcznym**

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Ketoconazole HRA z RSS / bez RSS	Ketoconazole Hasco	Ketoconazole HRA z RSS / bez RSS	Ketoconazole Hasco
Koszt leczenia [PLN]	██████████	43	██████████	85
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Cena progowa Ketoconazole HRA [PLN]	██████████ / 28,51		██████████ / 40,93	

Z perspektywy NFZ koszty leczenia Ketoconazole HRA są o ██████████ PLN wyższe niż koszty Ketoconazolu Hasco przy uwzględnieniu RSS oraz o ██████████ PLN bez RSS. Z perspektywy wspólnej koszty leczenia preparatem Ketoconazole HRA są wyższe od kosztów leczenia przy użyciu Ketoconazole Hasco o ██████████ PLN z uwzględnieniem RSS oraz o ██████████ PLN bez RSS. Progowa cena zbytu netto leku Ketoconazole HRA, obliczona zgodnie z zapisami art.13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi od 28,51 PLN do ██████████ PLN w zależności



od zastosowanej perspektywy i uwzględnienia mechanizmu RSS, co oznacza, że jest od [ ] razy niższa od zaproponowanej przez wnioskodawcę.

### Scenariusz 2

W scenariuszu 2 przyjęto, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji, wnioskowana interwencja zostanie włączona do istniejącej grupy limitowej – 109.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne imidazolu - ketokonazol. Wysokość limitu finansowania wyznaczono posługując się wartością PDD przyjętą przez wnioskodawcę. W przypadku tego scenariusza niemożliwe było przedstawienie wariantu uwzględniającego zaproponowany RSS, gdyż [ ]

Zgodnie z zapisami art. 14 ustawy o refundacji, w przypadku włączenia wnioskowanego leku do grupy limitowej 109.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne imidazolu - ketokonazol, lek ten będzie dostępny z poziomem odpłatności 30%. Poziom odpłatności Ketoconazolu Hasco, wyznaczającego podstawę limitu w tej grupie wynosi 50%, ponieważ został wyznaczony w oparciu o wskazanie do leczenia przeciwgrzybiczego, w przypadku którego czas stosowania leku nie przekracza 30 dni. Poziom odpłatności leku stanowiącego podstawę limitu nie przekłada się na poziom odpłatności pozostałych leków z grupy.

**Tabela 23. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, scenariusz uwzględniający włączenie wnioskowanej interwencji do istniejącej grupy limitowej – koszty w ujęciu miesięcznym**

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Ketoconazole HRA	Ketoconazole Hasco	Ketoconazole HRA	Ketoconazole Hasco
Koszt leczenia [PLN]	[ ]	43	[ ]	85
Koszt inkrementalny [PLN]	[ ]		[ ]	
Cena progowa Ketoconazole Hasco [PLN]	27,47		41,46	

Przy przyjęciu opisanych powyżej założeń koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [ ] PLN, natomiast z perspektywy wspólnej stosowanie preparatu Ketoconazole HRA wiąże się ze wzrostem wydatków o [ ] PLN. Cena zbytu netto ocenianej interwencji obliczona zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi 27,47 PLN z perspektywy NFZ oraz 41,46 PLN z perspektywy wspólnej.

W przypadku tego scenariusza należy zaznaczyć również znaczącą różnicę w zakresie kosztów z perspektywy pacjenta. Koszty leczenia w ramieniu wnioskowanego leku w ujęciu miesięcznym wynoszą [ ] PLN, zaś w ramieniu komparatora 43 PLN, zatem koszty inkrementalne osiągają wartość [ ] PLN.

## 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej, wnioskodawca nie przedstawił porównania z podstawowym w opinii Agencji komparatorem, jakim jest preparat Ketoconazole Hasco. W związku z tym przedstawione przez wnioskodawcę analizy należy uznać za niezgodne z wytycznymi HTA oraz wymaganiami minimalnymi. Odstąpiono w związku z tym od ich szczegółowej weryfikacji. Z uwagi na brak porównania do aktualnie stosowanej praktyki klinicznej w Polsce w omawianym wskazaniu (Ketoconazole Hasco) analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, zakładając dwa scenariusze – zaproponowany przez wnioskodawcę wariant, w którym Ketoconazole HRA zostanie objęty refundacją w ramach nowej grupy limitowej oraz wariant, w którym wnioskowany lek zostanie włączony do istniejącej grupy 109.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne imidazolu - ketokonazol.

W przypadku refundacji wnioskowanej interwencji w ramach nowej grupy limitowej miesięczne wydatki płatnika publicznego wzrosną o [ ] PLN przy uwzględnieniu zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka oraz o [ ] PLN nie uwzględniając RSS. Z perspektywy wspólnej koszty inkrementalne są nieznacznie niższe.

W wariantcie zakładającym włączenie leku Ketoconazole HRA do istniejącej grupy limitowej, zgodnie z zapisami art. 14 ustawy poziom odpłatności wnioskowanego leku wyniesie 30%, a koszty inkrementalne będą na poziomie [ ] PLN z perspektywy NFZ oraz [ ] PLN z perspektywy wspólnej. Z perspektywy pacjenta koszty leczenia wnioskowaną technologią będą [ ] niż koszty stosowania preparatu Ketoconazole Hasco.

Progowa cena zbytu netto leku Ketoconazole HRA, obliczona zgodnie z zapisami art.13 ust. 3 ustawy o refundacji jest w obydwu scenariuszach niższa od [ ] razy od zaproponowanej przez wnioskodawcę w zależności od perspektywy i uwzględnienia mechanizmu RSS.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Z uwagi na nieprawidłowości zidentyfikowane już na etapie wymagań minimalnych oraz nieprzedstawienia przez wnioskodawcę właściwych analiz farmakoekonomicznych, które uwzględniałyby porównanie z prawidłowym komparatorem, w niniejszej analizie skrótkowo przedstawiono metodykę oraz wyniki analizy wpływu na budżet.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o objęciu refundacją preparatu Ketoconazole HRA w leczeniu pacjentów powyżej 12 roku życia z endogennym zespołem Cushinga (ZC). Analizę kosztów terapii lekiem Ketoconazole HRA przeprowadzono na tle kosztów najlepszej terapii wspomagającej (BSC).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej oraz perspektywy świadczeniobiorcy.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (od lipca 2018 r. do czerwca 2020 r.).

##### Kluczowe założenia

Wnioskodawca przedłożył analizę, w której rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji produktu leczniczego Ketoconazole HRA,
- nowy – produkt Ketoconazole HRA uzyskuje refundację w ocenianym wskazaniu, z poziomem odpłatności ryczałt.

W scenariuszu nowym założono, że w przypadku objęcia refundacją leku Ketoconazole HRA, lek zostanie zakwalifikowany do nowej grupy limitowej. Porównując oba scenariusze rozpatrywano trzy warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny, różniące się oszacowaną wielkością populacji.

Przeprowadzono również analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości uznane przez wnioskodawcę jako kluczowe, tj. liczebność populacji docelowej.

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny będzie

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Dane NFZ za lata 2016 – 2017 dotyczące sprzedaży leku Ketoconazole Hasco wykorzystano do oszacowania liczby pacjentolat.

W ramach analizy wrażliwości testowano dwa warianty liczebności populacji docelowej. Wariant minimalny zakładał, że całkowita liczba sprzedanego DDD ketokonazolu przyjmuje trend spadkowy, oszacowany na podstawie danych sprzedażowych za okres sierpień 2016 r. – wrzesień 2017 r. Natomiast do oszacowania wariantu maksymalnego wykorzystano trend wzrostu liniowego, który opierał się na danych sprzedażowych za okres luty 2016 r. – wrzesień 2017 r.

Wnioskodawca przedstawił również dane epidemiologiczne, jednak nie zostały one wykorzystane do dalszych obliczeń.

##### Koszty

Koszty leku Ketoconazole HRA wyznaczono poprzez przyjęcie założenia o dawkowaniu równym średniej dobowej dawce wyznaczonej na podstawie badań klinicznych, ważonej liczbą pacjentów, na poziomie 610 mg.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty produktu leczniczego Ketoconazole HRA. Założono konserwatywnie, że koszt stosowania terapii wspomagającej wynosi 0 zł.

W scenariuszu istniejącym założono, że w leczeniu zespołu Cushinga nie jest refundowana żadna technologia. Nie uwzględniono kosztów BSC (najlepsza opieka wspomagająca), ze względu na brak jednoznacznych danych na temat postępowania w opiece wspomagającej.

Wnioskodawca zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym nie uwzględnił kosztów leku Ketoconazole Hasco, obecnie refundowanego *off-label* we wskazaniu *choroba Cushinga; zespół Cushinga*. Wnioskodawca nie przedstawił stosownych obliczeń, pomimo wezwania przez Agencję do uzupełnień. W opinii wnioskodawcy, Ketoconazole Hasco zgodnie ze stanem prawnym nie powinien znajdować się na liście leków refundowanych, a tym samym nie powinien być traktowany jako technologia alternatywna. Więcej informacji przedstawiono w rozdz. 3.6.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1 297	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci* stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym – liczba pacjentolat	126 (101 – 148)	126 (80 – 159)

\* liczba pacjentów: 336 os. (oszacowanie oparte na danych epidemiologicznych)

Wnioskodawca przedstawił także wariant minimalny oraz maksymalny, który został przedstawiony w ramach analizy wrażliwości.

W wariantie podstawowym analizy wysokość kosztów sumarycznych jest równa wysokości kosztów wnioskowanej technologii, co jest spowodowane uwzględnieniem jedynie kosztów produktu leczniczego.

Objęcie refundacją wnioskowanej interwencji generuje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] PLN zarówno w pierwszym jak i drugim roku analizy w wariantcie z RSS oraz o ok. [redacted] PLN w obu analizowanych latach w wersji bez uwzględnienia RSS.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym: oszacowania wnioskodawcy (PLN)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty sumaryczne	0	0	0	0
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty sumaryczne	Z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty sumaryczne	Z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki zaokrąglono do liczb całkowitych

## 6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. 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?	TAK	Oszacowania populacji docelowej oparto na danych NFZ dla leku Ketoconazole Hasco.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że wytyczne HTA zalecają wybór horyzontu czasowego wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.
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	Mimo uwag Agencji zawartych w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca nie uwzględnił możliwości przejęcia przez Ketoconazole HRA rynku leku obecnie refundowanego - Ketoconazole Hasco. Błędem jest założenie wnioskodawcy o braku terapii refundowanej w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (z dn. 26 lutego 2018 r.) została wydana kolejna pozytywna decyzja o objęciu refundacją tego leku (okres obowiązywania decyzji – 3 lata). W związku z powyższym ze względu na pominięcie właściwego komparatora, model wnioskodawcy nie uwzględnia możliwości przejęcia rynku Ketoconazole Hasco w przypadku objęcia refundacją technologii wnioskowanej we wnioskowanym wskazaniu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Analizy załączone do wniosku nie są spójne pod względem przyjętych komparatorów. Więcej informacji przedstawiono w rozdziale 3.6.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/?	Założenia dotyczące aktualnej sprzedaży zostały oparte o dane pochodzące z komunikatów DGL, a liczebność populacji oparto na danych NFZ. Niemniej jednak wnioskodawca w scenariuszu nowym nie uwzględnił obecnie refundowanego ketokonazolu we wskazaniu pozarejestryjnym. Założył, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej Ketoconazole HRA będzie jedynym lekkiem dostępnym we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana we wniosku liczba opakowań przekracza blisko 10-krotnie liczbę opakowań wynikającą z założeń przyjętych w wariantcie podstawowym analizy. Biorąc pod uwagę dane URPL liczba pacjentów leczonych ketokonazolem w 2016 roku była wyższa niż przyjęta w scenariuszu podstawowym wnioskodawcy i wynosiła 294 chorych (na podstawie oszacowań epidemiologicznych wnioskodawcy populacja docelowa wyniosła 336 chorych).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analizy nie zgłaszają zastrzeżeń do założenia poziomu odpłatności wnioskowanego leku, co zostało szerzej omówione w rozdziale 3.1.2 AWA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, jednym z kryteriów kwalifikacji leków do wspólnej grupy limitowej jest obecność tych samych wskazań lub przeznaczeń. W związku z tym zasadne wydaje się przedstawienie oszacowań, w którym lek Ketoconazole HRA jest zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej razem z obecnie refundowanym lekiem Ketoconazole Hasco (109.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne imidiazolu - ketokonazol). Problem ten został omówiony szerzej w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywną wartość parametru dotyczącą liczebności populacji. Dodatkowo zasadne wydaje się sprawdzenie wpływu na wyniki analizy przyjęcia alternatywnych założeń odnośnie możliwości podziału rynku między Ketoconazole HRA i Ketoconazole Hasco obecnie refundowanego w ramach wskazań pozarejestryjnych oraz wpływu zakwalifikowania wnioskowanego leku do istniejącej grupy limitowej 109.0.

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

## 6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Podstawowym ograniczeniem przedłożonej analizy wpływu na budżet jest nieuwzględnienie właściwego komparatora, pomimo wskazania takiej potrzeby w piśmie z dnia 23 lutego 2018 r. w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych. Problem został omówiony szerzej w rozdziale 3.6.

Ponadto analiza wpływu na budżet jest niespójna z analizą kliniczną oraz analizą ekonomiczną pod względem wybranego komparatora. W AKL i AE wnioskodawca jako komparator przyjął pazyreotyd, metyrapon oraz BSC (najlepsza opieka wspomagająca), natomiast w AWB jako komparator wskazano tylko terapię wspomagającą. Jednak konserwatywnie założono, że koszt tej terapii będzie wynosił 0 zł.

Biorąc pod uwagę aktualne Obwieszczenie MZ z dnia 26 lutego 2018 r., we wskazaniu choroba Cushinga; zespół Cushinga obecnie refundowany jest lek Ketoconazole Hasco w zakresie wskazań pozarejestryjnych. Wnioskodawca nie uwzględnił tego faktu w swojej analizie, a tym samym pominął koszty związane z refundacją w scenariuszu istniejącym ponoszone przez płatnika publicznego. Zdaniem analityków błędne jest także założenie, że w przypadku objęcia refundacją leku Ketoconazole HRA, lek ten będzie miał 100% udział w rynku. O ile lek Ketoconazole Hasco będzie znajdował się w obrocie oraz będzie na liście leków refundowanych to należy przypuszczać, że ze względu na niską cenę leku względem technologii wnioskowanej Ketoconazole Hasco nadal będzie ordynowany.

Mając powyższe na uwadze należy uznać, że koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wyznaczone w analizie wnioskodawcy będą wyższe niż przy uwzględnieniu aktualnie refundowanego komparatora w tym wskazaniu jakim jest Ketokonazole Hasco.

Wnioskodawca proponuje zakwalifikowanie leku Ketoconazole HRA do nowej grupy limitowej. Biorąc jednak pod uwagę zapisy art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, jednym z kryterium kwalifikacji leków do wspólnej grupy limitowej jest m.in. obecność tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane. Przywołany przepis wskazuje zatem nie na wskazania rejestracyjne, ale na wskazania refundacyjne, i w takim charakterze należy je rozpatrywać. Dlatego zasadnym jest zbadanie scenariusza w ramach analizy wpływu na budżet, w którym technologia wnioskowana zakwalifikowana będzie do istniejącej grupy limitowej, tj. 109.0. Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne imidiazolu – ketokonazol.

W opinii analityków przedstawione w AWB oszacowanie liczebności populacji docelowej, oparte na danych NFZ jest wiarygodne, chociaż zastanawiającym wydaje się fakt, że zgodnie z danymi z URPL (UR.DEL.LPR.070.075) tylko w roku 2016 wydano 32 738 opakowań leku Ketoconazole Hasco (10 tabl. 200 mg). Biorąc pod uwagę liczbę opakowań leku oraz średnią dobową dawkę leku dla ketokonazolu przyjętą w analizach wnioskodawcy na poziomie 610 mg, to w roku 2016 294 chorych przyjmowało lek Ketoconazole

Hasco. Należy zauważyć, że mało prawdopodobne jest, aby lek był ordynowany zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym (zakażenia grzybicze), w związku z decyzją Prezesa URPL o zawieszeniu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego i jego stosowania w ramach wskazań *on-label*, z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia hepatoksyczności. Z danych URPL wynika też, że ok. 10 pacjentów było leczonych pazyreotydem i metyraponem. Należy również zauważyć, że wyniki oszacowań własnych analityków Agencji wykonanych na podstawie danych NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych, wskazują na wartości wyższe od przyjętych w zakresie populacji docelowej. Jednak biorąc pod uwagę indywidualne dostosowywanie dawki ketokonazolu w populacji docelowej (od 400-600 mg nawet do 1 200 mg / dzień), nie ma pewności, że liczebność populacji docelowej przyjęta w AWB, jest zaniżona względem rzeczywistości.

### 6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano liczebność populacji docelowej jako alternatywne wartości parametrów uznanych przez wnioskodawcę za kluczowe.

W wariancie minimalnym w sc. nowym, koszty ponoszone przez płatnika na refundację leku Ketoconazole HRA z uwzględnieniem RSS będą wynosić ok. [redacted] PLN w pierwszym roku analizy, natomiast w drugim roku analizy [redacted] PLN. Natomiast bez uwzględnienia RSS koszty te będą wynosić odpowiednio [redacted] PLN i [redacted] PLN.

W wariancie maksymalnym ww. koszty z uwzględnieniem RSS, w pierwszym roku analizy wyniosą [redacted] PLN, natomiast w drugim roku analizy [redacted] PLN. W wariancie bez RSS, poniesione koszty wyniosą odpowiednio: [redacted] PLN i [redacted] PLN.

Z uwagi na fakt, że wnioskowana kategoria odpłatności to ryczałt, generowane wydatki w perspektywie wspólnej, będą zbliżone do wydatków przedstawionych w perspektywie płatnika publicznego.

### 6.2.4. Obliczenia własne Agencji

#### Oszacowanie populacji

Agencja przeprowadziła obliczenia własne uwzględniając liczbę pacjentów oszacowaną przez NFZ (Pismo: DGL.036.12.2018 2018.15653.MB). Z otrzymanych danych wynika, że chorych z rozpoznaniem odpowiadającymi populacji docelowej określonej wg ICD-10:

- E24 - Zespół Cushinga;
- E24.0 - Choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego;
- E24.3 - Zespół zależny od ektopowego wydzielania ACTH;
- E24.8 - Zespół Cushinga, inny;
- E24.9 - Zespół Cushinga, nieokreślony,

było: 1 813 os. w 2015 r., 1 929 w 2016 r. i 1 534 r. w 2017 roku.

Wykorzystując dane z NFZ oraz dane dotyczące odsetka chorych kwalifikujących się do leczenia farmakologicznego z europejskiego rejestru zespołu Cushinga – [redacted], otrzymano liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia farmakologicznego, która wyniosła odpowiednio: 635, 675, 537 osób (wnioskodawca w wariancie podstawowym analizy wykorzystał liczbę pacjentolat, która wynosi 126).

W obliczeniach Agencji uwzględniono średnią liczbę pacjentów z trzech lat, tj. 616 os. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej [PLN]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		
	I rok	II rok	I rok	II rok	
<b>Koszty inkrementalne – liczba pacjentolat 126 rocznie</b>					
Koszty sumaryczne	Z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		
	I rok	II rok	I rok	II rok	
<b>Koszty inkrementalne – liczebność populacji 616 os.</b>					
Koszty sumaryczne	Z RSS				
	Bez RSS				

Wyniki zaokrąglono do liczb całkowitych

Oszacowania rocznych wydatków związanych z finansowaniem leku Ketoconazole HRA przy uwzględnieniu pacjentów, którzy mieli postawione jedno z ww. rozpoznań wskazują na ok. 5 - krotnie wyższe wydatki związane z refundacją wnioskowanej technologii niż ma to miejsce w scenariuszu podstawowym wnioskodawcy.

Oszacowania własne ekspertów klinicznych dotyczące liczby pacjentów, w której oceniana technologia będzie stosowana przy założeniu, że lek zostanie objęty refundacją były rozbieżne i wyniosły od 300 do 800 pacjentów rocznie. Jeden z ekspertów wskazał, że do leczenia ketokonazolem spośród kilkuset chorych kwalifikuje się tylko kilkudziesięciu. Z uwagi na znaczne rozbieżności, dane te nie zostały zaimplementowane do analizy.

Analizując dane otrzymane od URPL (Pismo: UR.DEL.LRP.070.075) dotyczące obrotu produktami leczniczymi: ketokonazol, pazyreotyd, i metyrapon w Polsce wynika, że tylko w roku 2016 r. wydano 32 738 opakowań leku zawierającego ketokonazol, 3 metyrapon i 8 pazyreotyd do grup odbiorców: „Apteki ogólnodostępne”, „Zakłady opieki zdrowotnej” i „Punkty apteczne”. Na podstawie powyższych danych, średniej dobowej dawki oraz liczby dni w roku, oszacowana liczba pacjentów rocznie przyjmująca ketokonazol wyniosła 294 chorych. Otrzymana wartość pokrywa się z oszacowaną liczbą pacjentów podaną przez jednego z ekspertów, co więcej jest także zbliżona do wartości oszacowanej przez wnioskodawcę na podstawie danych epidemiologicznych. Niemniej jednak dane epidemiologiczne nie zostały zaimplementowane do arkusza kalkulacyjnego przez wnioskodawcę i uwzględnione w dodatkowym wariancie AWB.

#### Kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej

W związku z niepewnością dotyczącą zakwalifikowania leku Ketoconazole HRA do nowej, osobnej grupy limitowej oraz niespełnienie wymagań o których mowa w art. 15 ust 3 pkt 1 ustawy o refundacji, Agencja przeprowadziła obliczenia własne w zakresie zakwalifikowania technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej (109.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne imidiazolu - ketokonazol).

Lek Ketoconazole Hasco obecnie znajduje się w grupie limitowej, która zdefiniowana jest jako leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego za odpłatnością 50%, ponieważ zgodnie z art. 15 ust 3 pkt 3 nie wymaga stosowania dłużej niż 30 dni.

**Tabela 28. Koszty wnioskowanego leku przy uwzględnieniu kwalifikacji do nowej lub istniejącej grupy limitowej [PLN]**

Produkt leczniczy		Wysokość limitu finansowania	Dopłata NFZ	Dopłata pacjenta	Refundacja NFZ / DDD	Odpłatność Pacjenta / DDD
<b>Nowa grupa limitowa</b>						
Ketoconazole HRA	Bez RSS					
	Z RSS					
<b>Istniejąca grupa limitowa 109.0</b>						
Ketoconazole Hasco*		9,26	4,63	4,63	1,41	1,41
Ketoconazole HRA** bez RSS						

\*Odpłatność 50%, \*\* odpłatność 30%

Do oszacowań w ramach istniejącej grupy limitowej uwzględniono wartość PDD przyjętą przez wnioskodawcę na poziomie 610 mg dla obu analizowanych produktów leczniczych.

W ślad za Obwieszczeniem MZ z dnia 26 lutego 2018 roku dla Ketoconazole Hasco przyjęto poziom odpłatności na poziomie 50%. Odpłatność 50% związana jest z faktem, że lek ten znajduje się w Obwieszczeniu w ramach wskazań *on-label*, tj. w leczeniu przeciwgrzybiczym, i zgodnie z aktualną wiedzą nie wymaga stosowania dłużej niż 30 dni.

W przypadku zakwalifikowania Ketoconazole HRA do istniejącej grupy limitowej 109.0, przestaje on spełniać kryteria do kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej (jak to miało miejsce przy utworzeniu nowej grupy limitowej),

a do odpłatności 30%. Zmiana poziomu odpłatności wynika z faktu, że miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tj. 105 PLN.

Ze względu na niską podstawę limitu finansowania w przypadku zakwalifikowania technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej 109.0, poziom odpłatności 30% oznacza znaczną dopłatę świadczeniobiorcy, ponieważ NFZ płaci 30% ale tylko względem limitu finansowania. Jedynie obniżenie wnioskowanej ceny leku pozwoli na przeniesienie części kosztów z pacjenta na świadczeniodawcę.

Powyższe rozwiązanie polegające na zakwalifikowaniu leku do istniejącej grupy limitowej tworzy pole oszczędności dla płatnika publicznego.

### 6.3. Komentarz Agencji

Analitycy Agencji mają przede wszystkim wątpliwości dotyczące przyjęcia założenia o braku obecnie terapii refundowanej w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga. W związku z powyższym AWB nie uwzględniła w scenariuszu istniejącym analizy podstawowej rocznych wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ dla leku Ketoconazole Hasco została wydana kolejna pozytywna decyzja refundacyjna, a tym samym lek ten może być stosowany w populacji we wnioskowanym wskazaniu w ramach wskazań pozarejestacyjnych.

Na uwagę zasługuje fakt, że limit finansowania dla leku Ketoconazole Hasco w grupie limitowej 109.0 *Leki przeciwwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne imidiazolu – ketokonazol*, wynosi 9,26 PLN, natomiast w przypadku objęcia refundacją leku Ketoconazole HRA i zakwalifikowania go do nowej grupy limitowej, poziom ten wyniesie [REDACTED] PLN. Biorąc pod uwagę niski koszt leku Ketoconazole Hasco, roczny koszt jego finansowania z perspektywy wspólnej (ok. 126 pacjentolat rocznie) wynosi ok. 200 tys. PLN i jest [REDACTED] niższy niż koszt leku Ketoconazole HRA ponoszony w scenariuszu nowym wnioskodawcy.

Utworzenie nowej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej będzie się wiązało ze znacznymi wydatkami ponoszonymi przez płatnika publicznego (wysokość dopłaty świadczeniobiorcy - 3,2 PLN za opakowanie leku), tj. w I i II roku analizy koszty te wyniosą ok. [REDACTED] PLN w wariantcie z RSS i ok. [REDACTED] PLN w wariantcie bez RSS. Analizując dodatkowy wariant, przedstawiony przez analityków Agencji, zakładający zakwalifikowanie ocenianej technologii do grupy limitowej Ketoconazole Hasco można zauważyć, że z uwagi na niski limit finansowania gwałtowny wzrost kosztów będzie ponoszony przez świadczeniobiorcę.

W AWB konserwatywnie założono, że koszt stosowania terapii wspomagającej wynosi 0 PLN. Założenie to wynika z faktu, że brak jest jednoznacznych danych na temat procedur / leków stosowanych w opiece wspomagającej. Z badania Valassi 2011, w którym poddano 2-letniej obserwacji 481 pacjentów z zespołem Cushinga wynika, że chorzy różnili się między sobą etiologią (guz nadnerczy, gruczolak przysadki, zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej i inne przyczyny), częstotliwością występowania powikłań m.in. nadciśnienia tętniczego, zmian skórnych, cukrzycy, złamań, depresji, spadku libido, miopatii, problemów związanych z nadmiernym owłosieniem, nieregularnym cyklem miesiączkowania. W związku z powyższym oszacowanie kosztów odzwierciedlający algorytm postępowania w przypadku pacjentów z zespołem Cushinga może być trudne i obarczone błędem.

Mając na uwadze powyższe należy uznać, że koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wyznaczone w analizie wnioskodawcy będą wyższe niż przy uwzględnieniu aktualnie refundowanego komparatora w tym wskazaniu jakim jest Ketokonazole Hasco.



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego wynikać ma z redukcji ceny detalicznej leków stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego). W analizie wnioskodawcy założono, że wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany objęciem refundacją produktu leczniczego Ketoconazole HRA zostanie pokryty z oszczędności wynikających z wprowadzenia tańszych odpowiedników leków zawierających rytuksymab. W analizie przyjęto założenie, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 30% od obecnego preparatu. W tabeli poniżej, przedstawiono proponowaną przez wnioskodawcę redukcję kosztów związanych z refundacją leku MabThera.

Tabela 29. Wyniki analizy racjonalizacyjnej [PLN]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Prognoza refundacji		Prognoza refundacji z nowym limitem		Różnica w kwocie refundacji	
			I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Rytuksymab	MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1 400 mg	1 fiol. po 11,7 ml	0	0	0	0	0	0
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	50 801 939	50 801 939	46 076 061	46 076 061	4 725 877	4 725 877
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	173 799 388	173 799 388	158 117 985	158 117 985	15 681 403	15 681 403
<b>RAZEM</b>			224 601 326	224 601 326	204 194 046	204 194 046	<b>20 407 280</b>	<b>20 407 280</b>

Wyniki zaokrąglono do liczb całkowitych

Oszacowano, że zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie pozwoli na uwolnienie środków wysokości 20 407 280 zł na rok. Jest to kwota, która znacznie przekracza maksymalny szacowany wzrost kosztów związanych z pozytywną decyzją refundacyjną wnioskowanego leku, który na podstawie wyników analizy wpływu na budżet wynosi [redacted]. W związku z tym, zaproponowane rozwiązanie pozwoli na pokrycie wydatków inkrementalnych płatnika publicznego wynikających z objęcia refundacją produktu leczniczego Ketoconazole HRA.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ketoconazole HRA we wskazaniu: leczenie endogennego Zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMM – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- Gezondheidsraad – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT-CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia;
- HSAC – Health Services Assessment Collaboration – Nowa Zelandia.












Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.03.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: ketoconazol. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną - HAS 2015 (Francja) oraz dwie rekomendacje negatywne - AWMSG 2015 (Walia), i SMC 2015 (Szkocja). Głównym powodem negatywnych rekomendacji było niedostarczenie wniosku o refundację.

**Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne dla leku Ketoconazole HRA**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2015 (Francja)</b>	Endogenny Zespół Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat	<b>Rekomendacja pozytywna.</b> <u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na korzyści kliniczne związane ze stosowaniem leku Ketoconazole HRA oraz powagę leczonej dolegliwości, HAS zaleca włączenie leku do wykazu produktów refundowanych sprzedawanych w aptece i dostępnych w użytku szpitalnym.
<b>AWMSG 2015 (Walia)</b>	Endogenny Zespół Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat	<b>Rekomendacja negatywna.</b> <u>Uzasadnienie:</u> Podmiot odpowiedzialny leku Ketoconazole HRA nie złożył wniosku o refundację do AWMSG. W związku z tym, rada AWMSG nie może rekomendować leku Ketoconazole HRA do stosowania w NHS w Walii.
<b>SMC 2015 (Szkocja)</b>	Endogenny Zespół Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat	<b>Rekomendacja negatywna.</b> <u>Uzasadnienie:</u> Podmiot odpowiedzialny leku Ketoconazole HRA nie złożył wniosku o refundację do AWMSG. W związku z tym, rada SMC nie może rekomendować leku Ketoconazole HRA do stosowania w NHS w Szkocji.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Państwo*	Poziom refundacji / Minimalna cena zbytu netto	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100% / 	Nie ma	Nie ma
Belgia	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Bulgaria	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
<b>Chorwacja</b>	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Cypr	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Czechy	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Dania	100% / 	Dystrybucja wyłącznie	Nie ma
<b>Estonia</b>	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Finlandia	Brak refundacji / 	Brak refundacji	Brak refundacji
Francja	65% / 	Nie ma	Nie ma
<b>Grecja</b>	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Hiszpania	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Holandia	100% / 	Nie ma	Nie ma
Irlandia	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Islandia	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Liechtenstein	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
<b>Litwa</b>	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Luksemburg	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
<b>Łotwa</b>	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Malta	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Niemcy	100% / 	Nie ma	Nie ma
Norwegia	Nieregularna refundacja / 	Refundacja poprzez import docelowy	Nie ma
<b>Portugalia</b>	Brak refundacji / 	Lek dostępny w specjalnych programach	Brak refundacji
<b>Rumunia</b>	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
<b>Słowacja</b>	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Słowenia	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Szwajcaria	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Szwecja	100% / 	Nie ma	Nie ma
<b>Węgry</b>	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży	Nie ma w sprzedaży
Wielka Brytania	100% / 	Nie ma	Nie ma
Włochy	100% / 	Nie ma	Nie ma

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)

Zgodnie z powyższym zestawieniem, oceniana interwencja jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu w 8 krajach UE i EFTA. Najczęstszy poziom refundacji w tych krajach to 100%. Wnioskowana technologia nie jest refundowana w żadnym kraju o zbliżonym PKB do Polski.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 1 lutego 2018 r., znak PLR.4600.105.2018.4.IS (data wpływu do AOTMiT 5 lutego 2018 r.), 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:

- Ketoconazole HRA (ketoconazolium), tabletki, 200 mg, 60 tabletek, EAN: 5909991228811.

Wnioskowana kategoria dostępności to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Leczenie endogennej zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Proponowana cena zbytu netto: ██████ PLN.

Deklarowany poziom odpłatności to ryczałt, co jest zgodne z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Wnioskodawca zaproponował włączenie Ketoconazole HRA do nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument podziału ryzyka, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny będzie ██████.

Lek Ketoconazole HRA nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie w analizowanym wskazaniu dwukrotnie podlegały jednak inny lek zawierający ketokonazol. Stanowiska RP w tym zakresie były pozytywne.

### Problem zdrowotny

Zespół Cushinga to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru GKS. Choroba Cushinga to stan hiperkortyzolemii spowodowany nadmiernym wydzielaniem kortykotropiny (ACTH) przez gruczołak przysadki. Choroba Cushinga jest najczęstszą przyczyną endogennej hiperkortyzolemii i odpowiada za 70% przypadków zespołu Cushinga. Jej częstość występowania w populacji europejskiej szacuje się na 30/młn, a roczna zapadalność na 2-3/młn lub 1-10/młn. Endogenne zespoły Cushinga powstają wskutek nadmiernego wydzielania GKS przez nadnercza i może być zależny i niezależny od ACTH. Egzogenne zespoły Cushinga spowodowane są lekami GKS stosowanymi w dawkach większych od fizjologicznych.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r., a w leczeniu: choroba Cushinga, zespół Cushinga refundowany jest Ketoconazole Hasco w ramach wskazań pozarejestacyjnych.

Obrót produktem leczniczym zawierającym substancję czynną ketokonazol (Ketoconazole Hasco) został potwierdzony przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Poszczególne analizy załączone do wniosku nie są spójne pod względem wyboru komparatora. W analizach klinicznej i ekonomicznej jako komparator przyjęto leki zawierające metyrapon i pazyreotyd oraz najlepszą opiekę wspomagającą, zaś w analizie wpływu na budżet jedynie najlepszą opiekę wspomagającą. Lek Metopirone (250 mg) obecnie nie jest refundowany, a jego cena zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wynosiła ██████ PLN., (AOTMiT-OT-4351-41/2015). Lek Signifor także nie jest objęty refundacją, cena tego leku zgodnie z wnioskiem w zależności od wielkości opakowania wynosiła: 0,3 mg – ██████ PLN, 0,6 mg – ██████ PLN, 0,9 mg – ██████ PLN (AOTM-RK-4351-8/13).

Z danych otrzymanych od URPL wynika, że w roku 2015 zostało wydanych 20 opakowań leku Metopirone, a w roku kolejnym już 30 opakowań leku. W roku 2016 odnotowano także obrót lekiem Signifor na poziomie 100 opakowań.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z obranymi komparatorami. W AKL przedstawiono wyniki 4 jednoramiennych badań obserwacyjnych dotyczących stosowania ketokonazolu w zespole lub chorobie Cushinga oraz 3 przeglądów systematycznych oceniających farmakoterapię w tych wskazaniach.

Ocenę skuteczności ketokonazolu we włączonych badaniach przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe: kontrola choroby wyrażone w postaci UFC, poprawa objawów klinicznych, poprawa ciśnienia krwi, cukrzycy, miopatii, hipokaliemii, otyłości. Wyniki tych badań wykazały skuteczność i względne bezpieczeństwo ketokonazolu w leczeniu choroby i zespołu Cushinga. Kontrolę choroby w wyniku stosowania ketokonazolu

stwierdzaną w oparciu o poziom wolnego kortyzolu w moczu uzyskano u od ok. 49% do 88% badanych w zależności od badania i ocenianej populacji. Obserwowano również poprawę objawów klinicznych zespołu Cushinga, m.in. nadciśnienia, cukrzycy, hipokaliemii u od. 42% do nawet 80% chorych przyjmujących ketokonazol.

Wnioski płynące z włączonych opracowań wtórnych są spójne z wynikami badań pierwotnych.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Dodatkowo analitycy Agencji odnaleźli jedno badanie obserwacyjne dotyczące oceny bezpieczeństwa, opublikowane po dacie złożenia wniosku.

Do najczęściej spotykanych zdarzeń niepożądanych we włączonych badaniach pierwotnych dotyczących ketokonazolu należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, niedoczynność nadnerczy, hepatotoksyczność oraz podwyższone stężenie enzymów wątrobowych. Obserwowane zdarzenia nie wykraczają poza wymienione w ChPL Ketoconazole HRA i są spójne z wynikami opracowań wtórnych. Wg działającej przy WHO bazy działań niepożądanych, działaniami występującymi najczęściej są zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Należy podkreślić, że 26.07.2016 r. Europejska Agencja Leków zaleciła zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu doustnych leków zawierających ketokonazol, gdyż korzyści ze stosowania doustnych leków zawierających ketokonazol nie przeważają nad ryzykiem uszkodzenia wątroby w leczeniu infekcji grzybiczych. EMA podała do publicznej wiadomości informację, że z uwagi na fakt, że ketokonazol jest stosowany poza wskazaniami w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga, aby nie pozbawiać tych pacjentów leczenia właściwe organy państw członkowskich mogą udostępnić te leki w kontrolowanych warunkach.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Z uwagi na pominięcie przez wnioskodawcę podstawowego refundowanego komparatora jakim jest preparat Ketoconazole Hasco, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w celu oceny efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji. Rozpatrzono dwa scenariusze – utworzenie nowej grupy limitowej oraz włączenie leku Ketoconazole HRA do istniejącej grupy, w której podstawę limitu wyznacza preparat Ketoconazole Hasco.

W przypadku refundacji wnioskowanej interwencji w ramach nowej grupy limitowej, lek Ketoconazole HRA będzie refundowany z odpłatnością ryczałtową, a miesięczne wydatki płatnika publicznego wzrosną o [ ] PLN przy uwzględnieniu zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka oraz o [ ] PLN nie uwzględniając RSS. Z perspektywy wspólnej koszty inkrementalne są nieznacznie niższe.

W wariantcie zakładającym włączenie leku Ketoconazole HRA do istniejącej grupy limitowej, poziom odpłatności wynosi 30%, a koszty inkrementalne w ujęciu miesięcznym są równe [ ] PLN z perspektywy NFZ oraz [ ] PLN z perspektywy wspólnej. Z perspektywy pacjenta koszty leczenia wnioskowaną technologią są o [ ] PLN wyższe niż koszty stosowania preparatu Ketoconazole Hasco.

Cena progowa wnioskowanej interwencji, obliczona zgodnie z przepisami ustawy o refundacji wynosi od 27,47 PLN do [ ] PLN w zależności od scenariusza, perspektywy i uwzględnienia mechanizmu podziału ryzyka.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy NFZ i wspólnej oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta. W analizie przyjęto 2 letni horyzont czasowy. Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji wpłynie na wzrost kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej. W perspektywie NFZ wzrost wydatków wyniesie ok. [ ] PLN w wariantcie z RSS i ok. [ ] PLN w wariantcie bez RSS w I i II roku refundacji zarówno w perspektywie wspólnej jak i NFZ.

W oszacowaniach rocznych wydatków jakie będą ponoszone na leczenie pacjenta zarówno w sytuacji gdy minister zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją technologii wnioskowanej jak i gdy lek zostanie objęty refundacją, wnioskodawca nie uwzględnił kosztów obecnie refundowanego leku Ketoconazole Hasco. Nieuwzględnienie właściwego komparatora w AWB, stanowi podstawowe ograniczenie analizy wpływu na budżet. Należy jednak przy tym mieć na uwadze, że koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wyznaczone w analizie wnioskodawcy będą wyższe niż przy uwzględnieniu aktualnie refundowanego komparatora w tym wskazaniu jakim jest Ketokonazole Hasco.

Wnioskodawca w swoich założeniach przyjął, że Ketoconazole HRA zostanie zakwalifikowany do nowej grupy limitowej. Biorąc pod uwagę zapisy art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne w zakresie zakwalifikowania technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej tj. 109.0. Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne imidiazolu – ketokonazol. Ze względu na niską podstawę limitu finansowania, którą wyznacza lek Ketoconazole Hasco poziom odpłatności 30% dla

Ketoconazole HRA oznacza znaczną dopłatę świadczeniobiorcy. Jedynie obniżenie wnioskowanej ceny leku pozwoli na przeniesienie części kosztów z pacjenta na świadczeniodawcę.

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną - HAS 2015 (Francja) oraz dwie rekomendacje negatywne - AWMSG 2015 (Walia), i SMC 2015 (Szkocja). Głównym powodem negatywnych rekomendacji było niedostarczenie wniosku o refundację.



## 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 32. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: w analizie nie wskazano, że aktualną praktyką kliniczną jest stosowanie leku Ketoconazole Hasco. Ponadto opis komparatora „standardowe leczenie wspomagające” uznano za niewystarczający. Nie jest jasne jakie technologie rozumiane są jako „środki farmakologiczne, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje oraz leczenie w oddziałach ratunkowych” oraz w jakim zakresie podlegają one refundacji w Polsce.</p>	NIE/TAK	<p>Nie uzupełniono analiz o porównanie z lekiem Ketoconazole Hasco.</p> <p>Wnioskodawca w ramach uzupełnienia przedstawił jedynie decyzje Komisji Europejskiej dotyczące pozwoleń na dopuszczenie do obrotu ww. leku.</p> <p>Wnioskodawca odniósł się do uwagi dotyczącej opisu komparatora „standardowe leczenie wspomagające”. W wyjaśnieniu podał, że biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne brak jest określonego schematu postępowania u pacjentów z zespołem Cushinga, co może wynikać z faktu, że jest to choroba rzadka oraz z niejednorodności leczenia chorych. Zgodnie z zaleceniami Endocrine Society z 2015 roku, w populacji docelowej rekomenduje się leczenie schorzeń i stanów współistniejących z zespołem Cushinga, tj. czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, osteoporoza oraz objawy psychiczne. Na podstawie dostępnej literatury w leczeniu nadciśnienia, zaleca się przyjmowanie diuretyków tiazydowych, ACEI i blokerów kanału wapniowego.</p>
<p>AKL nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: strategia wyszukiwania powinna umożliwiać odnalezienie badań dotyczących pacjentów z zespołem Cushinga, u których stosowano standardową opiekę wspomagającą, która stanowi wg wnioskodawcy interwencję opcjonalną względem ketokonazolu: „(...) najwłaściwszym komparatorem dla preparatu Ketoconazole HRA jest najlepsza opieka wspomagająca, gdyż obecnie substancje: pasyreotydy oraz metyrapon nie są refundowane (...)”.</p>	TAK/?	<p>Analitycy Agencji częściowo zgadzają się z wyjaśnieniem wnioskodawcy. Zaproponowana strategia została zaprojektowana tak aby standardowe leczenie wspomagające stanowiło punkt odniesienia w badaniach porównawczych z aktywną terapią i pozwoliło na zidentyfikowanie w ramach zapytań dla aktywnych terapii.</p> <p>Niemniej jednak w opinii Agencji, wnioskodawca powinien przedstawić także strategię zawężoną jedynie do populacji bez uwzględnienia jakiegokolwiek interwencji.</p>
<p>Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wskazania źródeł finansowania badania (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p>	TAK	<p>Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił stosowne uzupełnienia.</p>
<p>Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych, nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: przedłożona analiza ekonomiczna zawiera porównanie do BSC, metyraponu oraz pasyreotydu. Podstawowym komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest jednak bezsprzecznie Ketoconazole Hasco, zaś odpowiednią techniką analityczną dla porównania Ketoconazole HRA vs. Ketoconazole Hasco jest analiza minimalizacji kosztów.</p> <p>W związku z powyższym nie spełnione zostały również następujące zapisy rozporządzenia: § 5 ust. 1 pkt 2, ust. 2 pkt 1, 5, 6 i 7 oraz ust. 3 i 4.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca nie przeprowadził analizy minimalizacji kosztów względem preparatu Ketoconazole Hasco, w związku z czym analitycy Agencji dokonali obliczeń własnych w tym zakresie.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Biorąc pod uwagę wystąpienie 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, brak jest w analizie ekonomicznej oszacowania ilorazu kosztu stosowania i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej technologii oraz refundowanego komparatora, a także kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 1, 2, 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych wskazujących na wyższość technologii wnioskowanej nad porównywanymi terapiami, w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wartości ceny zbytu netto obliczonej zgodnie z zapisami ww. artykułu ustawy o refundacji tj. nie przedstawiono ceny zbytu netto wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania leku Ketoconazol HRA jest równy kosztowi stosowania leku Ketoconazol Hasco.</p>	NIE	jw.
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę zostały przeprowadzone w oparciu o dane refundacyjne z 2016 r., mimo dostępu do bardziej aktualnych danych. Podejście wnioskodawcy nie zostało uzasadnione.</p>	TAK	Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił stosowne wyjaśnienie.
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy (§ 6. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: w scenariuszu istniejącym w analizie podstawowej nie uwzględniono rocznych wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Błędem jest przyjęcie założenia o braku terapii refundowanej w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga. Jak sam wnioskodawca zauważył, Ketoconazole Hasco jest obecnie jedynym refundowanym lekiem we wnioskowanym wskazaniu i stanowi aktualną praktykę kliniczną, a zgodnie z najbardziej aktualnym projektem Obwieszczenia MZ z dn. 20 lutego 2018 roku została wydana kolejna pozytywna decyzja o objęciu refundacją tego leku (okres obowiązywania decyzji - 3 lata).</p> <p>Ponadto wnioskodawca założył w analizie wpływu na budżet, że z rynku wycofany zostanie produkt Ketoconazole Hasco, lecz w scenariuszu istniejącym nie uwzględniono kosztów terapii wspomagającej, która wg wnioskodawcy będzie w takiej sytuacji technologią alternatywną dla wnioskowanej. W opinii Agencji taki wariant oszacowań należy uwzględnić jako dodatkowy.</p>	NIE/?	<p>Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów leku Ketoconazole Hasco w scenariuszu istniejącym.</p> <p>W wyjaśnieniu do uwagi dotyczącej braku kosztów opieki wspomagającej w sc. istniejącym, wnioskodawca wyjaśnił, że ze względu na trudne do oszacowania koszty ponoszone przez płatnika publicznego na najlepszą opiekę wspomagającą założono, że koszty te będą wynosić 0 zł. Biorąc pod uwagę brak jednoznacznych danych na temat procedur / leków stosowanych w opiece wspomagającej, analitycy Agencji zgadzają się z przyjętym założeniem.</p>

### 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

#### Analiza problemu decyzyjnego:

- Wnioskodawca nie zachował zgodności komparatorów pomiędzy poszczególnymi analizami,
- W analizie problemu decyzyjnego nie przedstawiono charakterystyki dla ketokonazolu, tj. dla technologii obecnie refundowanej i będącej interwencją najtańszą w rozpatrywanym problemie zdrowotnym,
- W AKL nie wykazano związku przyjętych zastępczych (surogatowych) punktów końcowych z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Wnioskodawca powołując się na publikację Graversen 2012, stwierdza związek podwyższonego poziomu kortyzolu ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, nadciśnienia tętniczego, upośledzonej tolerancji glukozy, cukrzycy typu 2, występowaniem blaszek miażdżycowych, nieprawidłowościami w parametrach hemostatycznych, przez co zespół Cushinga może prowadzić do stanu zagrażającego życiu. Nie wykazano jednak bezpośredniej korelacji poziomu kortyzolu z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.

#### Analiza kliniczna:

- W AKL wnioskodawca przedstawił działania niepożądane zamiast efektów ubocznych „adverse effect” opisanych przez autorów w badaniach Castinetti 2008 i Castinetti 2014.
- W AKL pominięto bazę VigiAccess WHO Uppsala Monitoring Center jako źródło danych o bezpieczeństwie.
- W AKL nie wskazano, że włączone do przeglądu badania dotyczące ketokonazolu mają charakter obserwacyjny i w rzeczywistości stanowią podstawę do oceny skuteczności praktycznej, nie zaś eksperymentalnej.

#### Analiza ekonomiczna:

- Wnioskodawca nie załączył uzasadnienia ceny, mimo, że wnioskowane wskazanie jest wskazaniem rzadkim, a oceniany lek ma status leku sierociego.
- W ramach analizy wrażliwości nie testowano jednego z kluczowych założeń modelu, jakim jest dawkowanie poszczególnych interwencji.
- Wnioskodawca przeprowadził jedynie jednokierunkową analizę wrażliwości, nie badał natomiast wpływu zmiany podstawowych założeń w ramach analizy probabilistycznej, nie uzasadnił również przyczyn jej pominięcia.
- Wnioskodawca dokonał przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych, w ramach którego odnalazł abstrakt konferencyjnego Björstad 2016, jednak nie przeprowadził stosownego porównania z metodologią i wynikami przeprowadzonej analizy.

#### Analiza wpływu na budżet:

- Wnioskodawca nie przedstawił aktualnych rocznych wydatków ponoszonych przez NFZ w związku z finansowaniem technologii obecnie stosowanej w leczeniu zespołu Cushniga.
- Scenariusz istniejący nie uwzględnia interwencji obecnie stosowanej w ocenianej populacji. Scenariusz istniejący nie pokrywa się z aktualną praktyką wskazaną w analizie problemu decyzyjnego.
- W wariantcie dodatkowym nie uwzględniono możliwości zakwalifikowania technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej, w której ta sama substancja czynna co wnioskowana jest finansowania w populacji docelowej w ramach wskazań pozarejestacyjnych.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Castinetti 2008	F Castinetti, I Morange, P Jaquet, B Conte-Devolx and T Brue. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. <i>European Journal of Endocrinology</i> , 2008.
Castinetti 2014	F. Castinetti, L. Guignat, P. Giraud, M. Muller, P. Kamenicky, D. Drui, P. Caron, F. Luca, B. Donadille, M. C. Vantyghem, H. Bihan, B. Delemer, G. Raverot, E. Motte, M. Philippon, I. Morange, B. Conte-Devolx, L. Quinquis, M. Martinie, D. Vezzosi, M. Le Bras, C. Baudry, S. Christin-Maitre, B. Goichot, P. Chanson, J. Young, O. Chabre, A. Tabarin, J. Bertherat, and T. Brue. Ketoconazole in Cushing's Disease: Is It Worth a Try?. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , May 2014.
Daniel 2015	E. Daniel, S. Aylwin, O. Mustafa, S. Ball, A. Munir, K. Boelaert, V. Chortis, D. J. Cuthbertson, C. Daousi, S. P. Rajeev, J. Davis, K. Cheer, W. Drake, K. Gunganah, A. Grossman, M. Gurnell, A. S. Powlson, N. Karavitaki, I. Huguet, T. Kearney, K. Mohit, K. Meeran, N. Hill, A. Rees, A. J. Lansdown, P. J. Trainer, A. E. H. Minder, J. Newell-Price. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , November 2015.
Estrada 1997	J. Estrada, M. Boronat, M. Mielgo, R. Magallon, I. Millan, S. Diez, T. Lucas, B. Barcello. The Long-Term Outcome of Pituitary Irradiation After Unsuccessful Transsphenoidal Surgery in Cushing's Disease. <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2015.
Graversen 2012	D. Graversen, P. Vestergaard, K. Stochholm, C.H. Gravholt, J.O.L. Jørgensen. Mortality in Cushing's syndrome: A systematic review and meta-analysis. <i>European Journal of Internal Medicine</i> , 2012.
Moncet 2007	D. Moncet, D. J. Morando, F. Pitoia, S. B. Katz, M. A. Rossi, O. D. Bruno. Ketoconazole Therapy: An Effective Alternative To Achieve Eucortisolism in Patients with Cushing's Syndrome. <i>Medicina (Buenos Aires)</i> 2007.
Sonino 1991	N. Sonino, M. Boscaro, A. Paoietta, F. Mantero, D. Ziliotto. Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients. <i>Clinical Endocrinology</i> , 1991.
Verhelst 1991	J. A. Verheist, P. J. Trainer, T. A. Howlett, L. Perry, L. H. Rees, A. B. Grossman, J. A. H. Wass and G. M. Besser. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. <i>Clinical Endocrinology</i> , 1991.
Young 2018	J. Young, J. Bertherat, M. Ch. Vantyghem, O. Chabre, S. Senoussi, R. Chandarevian, F. Castinetti, Hepatic safety of ketoconazole in Cushing's syndrome: results of a compassionate use programme in France, <i>Eur J Endocrinol</i> . 2018 Feb 22

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AACE/AAES 2009	M. A. Zeiger, G. B. Thompson, Q.-Y. Duh, A. H. Hamrahian, P. Angelos, D. Elaraj, E. Fishman, J. Kharlip. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas. <i>Endocrine Practice</i> , August 2009.
AWMSG 2015	Statement of Advice: Ketoconazole (Ketoconazole HRA) tablet. All Wales Medicines Strategy Group, May 2015.
ES 2015	L. K. Nieman, B. M. K. Biller, J. W. Findling, M. H. Murad, J. Newell-Price, M. O. Savage, A. Tabarin. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , August 2015.
HAS 2008	Syndrom de Cushing: Protocole national de diagnostic et de soins, Haute Autorite De Sante. Septembre 2008.
HAS 2015	Brief Summary of the Transparency Committee Opinion: Ketoconazole HRA, Haute Autorite De Sante, May 2015.
Biller 2008	B. M. K. Biller, A. B. Grossman, P. M. Stewart, S. Melmed, X. Bertagna, J. Bertherat, M. Buchfelder, A. Colao, A. R. Hermus, L. J. Hofland, A. Klibanski, A. Lacroix, J. R. Lindsay, J. Newell-Price, L. K. Nieman, S. Petersenn, N. Sonino, G. K. Stalla, B. Swearingen, M. L. Vance, J. A. H. Wass, and M. Boscaro. Treatment of Adrenocorticotropic-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. <i>Clin Endocrinol Metab</i> . July 2008
SMC 2015	Statement of Advice : Ketoconazole (Ketoconazole HRA), 200 mg tablets. Scottish Medicines Consortium, 2015.

### Pozostałe publikacje

AWA Metopirone 2015	Analiza weryfikacyjna Agencji dla leku Metopirone (metyraponum) nr.: AOTMiT-OT-4351-41/2015.
AWA Signifor 2013	Analiza weryfikacyjna Agencji dla leku Signifor (pasyreotyd) nr: AOTM-RK-4351-8/13
ChPL Ketoconazole HRA	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketoconazole HRA
EMA	Assessment Report for Ketoconazole Containing Medicinal Products. European Medicines Agency. July 2013.
ERCUSYN 2014	Core Value Dossier, CVD-20141222 V03 March 2015
FDA	FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems. Food and Drug Administration, 2013.

- Juszczak 2014 Juszczak A., Grossman A., Postępowanie w chorobie Cushinga — od testu diagnostycznego do leczenia, Endokrynologia Polska 2013; 64 (2): 166–174
- Medycyna Praktyczna T. Bednarczuk, A. Guranowska, Zespół Cushinga. <https://endokrynologia.mp.pl/choroby/78125.zespol-cushinga>, grudzien 2012. [data dostępu: 26.03.2018 r.]
- Płaczekiewicz – Płaczekiewicz-Jankowska E. Kryteria rozpoznania zespołu Cushinga i jego powikłania Stanowisko międzynarodowej grupy ekspertów. <http://www.mp.pl/artykuly/26723>, [data dostępu: 03.04.2018 r.]
- Jankowska 2005
- Roset 2013 M. Roset, X. Badia, A. Forsythe, S. M. Webb. Mapping CushingQoL Scores onto SF-6D Utility Values in Patients with Cushing's Syndrome
- Santos 2012 A. Santos, E. Resmini, M. A. Martinez-Momblan, I. Crespo, E. Valassi, M. Roset, X. Badia<sup>1</sup> and S. M. Webb. Psychometric performance of the CushingQoL questionnaire in conditions of real clinical practice, European Journal of Endocrinology, 2012.
- Szczekliki 2017 Interna Szczekliki 2017, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
- URPL Komunikat Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 29 listopada 2013 r. w sprawie stosowania ketokonazolu w zespole Cushinga. Urząd rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. 2013. <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-29-listopada-2013-roku-w-sprawie-stosowania-ketokonazolu-w-zespole> [data dostępu: 09.04.2018r.]

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ketokonazol (Ketoconazole HRA) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. [REDACTED]  
[REDACTED], Warszawa 2017
- Zał. 2. Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Ketokonazol (Ketoconazole HRA) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. [REDACTED]  
[REDACTED], Warszawa 2017
- Zał. 3. Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego Ketokonazol (Ketoconazole HRA) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. [REDACTED]  
[REDACTED], Warszawa 2017
- Zał. 4. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Ketokonazol (Ketoconazole HRA) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. [REDACTED]  
[REDACTED], Warszawa 2017
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Ketokonazol (Ketoconazole HRA) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. [REDACTED]  
[REDACTED], Warszawa 2017
- Zał. 6. Uzupelnienie analityków HealthQuest do minimalnych wymagań raportu HTA dla produktu leczniczego Ketokonazol w odpowiedzi na pismo znak OT.4330.5.2018.AKa.JW.3 z dnia 23.02.2018 r.