



Rekomendacja nr 42/2018

z dnia 11 maja 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Ketoconazole HRA (ketoconazolium), tabletki 200 mg, 60 szt. w opakowaniu, we wskazaniu: leczenie endogenne zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ketoconazole HRA (ketoconazolium), tabletki 200 mg, 60 szt. w opakowaniu, kod EAN 5909991228811,

we wskazaniu: leczenie endogenne zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Oceniana technologia stanowi jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z zespołem/chorobą Cushinga, które są wymieniane w wytycznych klinicznych i opiniach ekspertów. Jednakże należy mieć na uwadze, że leczenie farmakologiczne nie jest zalecane jako terapia pierwszego rzutu. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, terapią pierwszej linii w zespole Cushinga jest zabieg chirurgiczny. Jeśli leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane lub nieskuteczne oraz jako dodatkowe leczenie u chorych poddanych radioterapii (w czasie oczekiwania na efekt radioterapii), stosuje się farmakoterapię.

Analizę kliniczną ocenianej technologii, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, przeprowadzono na podstawie kilku jednoramiennych badań obserwacyjnych dotyczących stosowania ketokonazolu w zespole lub chorobie Cushinga.

Ocena skuteczności praktycznej wykazała, że ketokonazol jest skuteczny w leczeniu choroby i zespołu Cushinga. Kontrolę choroby w wyniku stosowania ketokonazolu, stwierdzoną w oparciu o poziom wolnego kortyzolu w moczu uzyskano u ok. 49-88% pacjentów w zależności od ocenianej populacji. Odnotowano także poprawę objawów klinicznych



zespołu i choroby Cushinga w zakresie nadciśnienia, cukrzycy, hipokaliemii u ok. 42-80% chorych stosujących ketokonazol.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że do najczęściej spotykanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ketokonazolu należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, niedoczynność nadnerczy, hepatotoksyczność oraz podwyższone stężenie enzymów wątrobowych. Obserwowane zdarzenia nie wykraczają poza wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ketoconazole HRA.

Należy podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami. Głównym czynnikiem, który wpływa na wiarygodność wnioskowania jest niska jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego, które nie umożliwiły również oceny efektywności terapii ketokonazolem względem innych terapii farmakologicznych. Ponadto większość badań włączonych do analizy klinicznej cechowała się małą liczbą pacjentów i była zróżnicowana pod względem długości okresu leczenia/obserwacji, co także ogranicza wiarygodność i wpływa na niepewność wnioskowania.

Należy zaznaczyć, że 11.10.2013 r. Komisja Europejska nakazała zawieszenie krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ketokonazol do stosowania doustnego u ludzi. EMA podała do publicznej wiadomości informację, iż 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 udostępniać te leki w kontrolowanych warunkach.

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

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

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

Na podstawie oszacowań Agencji, 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 [redacted] PLN przy uwzględnieniu zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka oraz o [redacted] PLN bez uwzględnienia 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 [redacted] PLN z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN z perspektywy wspólnej. Z perspektywy pacjenta koszty leczenia wnioskowaną technologią są o [redacted] PLN wyższe niż koszty stosowania preparatu Ketoconazole Hasco.

W analizie wpływu na budżet płatnika wnioskodawca oszacował, że finansowanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu może spowodować, w przypadku

pozytywnej decyzji refundacyjnej, wzrost wydatków o ok. [redacted] PLN w wariantcie z RSS i ok. [redacted] 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 stanowi podstawowe ograniczenie analizy wpływu na budżet. Należy jednak mieć na uwadze, że koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wyznaczone w analizie wnioskodawcy będą wyższe niż przy uwzględnieniu aktualnie refundowanego komparatora (lek Ketoconazole Hasco) w tym wskazaniu.

Wątpliwości budzi również przyjęte założenie o kwalifikacji Ketoconazole HRA do nowej grupy limitowej, co w świetle obowiązującego prawa jest mało prawdopodobne.

Ze względu na niską podstawę limitu finansowania w grupie 109.0. Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne imidiazolu – ketokonazol, którą wyznacza lek Ketoconazole Hasco, poziom odpłatności 30% dla Ketoconazole HRA, przy włączeniu go do tej samej grupy limitowej, oznacza znaczną dopłatę świadczeniobiorcy. Zatem jedynie obniżenie wnioskowanej ceny leku pozwoli na przeniesienie części kosztów z pacjenta na płatnika publicznego.

Zaproponowana cena zbytu netto w odniesieniu do opakowania jednostkowego wnioskowanej technologii jest [redacted] wyższa od urzędowej ceny zbytu dla obecnie refundowanego leku Ketoconazole Hasco (Obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r., DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32).

W świetle powyższych informacji wnioskowaną cenę leku należy uznać za dalece zawyżoną, a proponowany przez wnioskodawcę RSS za marginalny. RSS nie zapewnia również efektywności kosztowej dla wszystkich analizowanych przez wnioskodawcę porównań. Tym samym zasadne byłoby znaczące pogłębienie przedstawionej propozycji RSS przez wnioskodawcę.

Ponadto, Prezes Agencji przychylił się do uwagi Rady Przejrzystości, zdaniem której powinno się podjąć działania zmierzające do utrzymania na rynku polskim dostępności dla pacjentów z zespołem i chorobą Cushinga leku ketokonazol.

Rada wskazała również na potrzebę wprowadzenia schematu zarządzania ryzykiem działań niepożądanych w tej grupie leków, zgodnie z zaleceniami EMA, co w ocenie Prezesa Agencji także jest godne uwagi.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ketoconazole HRA (ketoconazolium), tabletki 200 mg, 60 szt. w opakowaniu, kod EAN 5909991228811; cena zbytu netto – [redacted] PLN,

we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Proponowany poziom odpłatności dla pacjenta – ryczałt. Wnioskowano o utworzenie nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Zespół Cushinga (ZC) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów (GKS). ZC ze względu na etiologię dzieli się na endogenny i egzogeny. Endogeny zespół Cushinga powstaje wskutek nadmiernego wydzielania GKS przez nadnercza – może być zależny i niezależny od hormonu adenokortykotropowego (ACTH). Egzogeny zespół Cushinga spowodowany jest lekami glikokortykosteroidowymi stosowanymi w dawkach większych od fizjologicznych.

Endogeny ZC to rzadka przypadłość, z 0,7-2,4 przypadkami na milion populacji każdego roku, przy czym nie odnaleziono informacji na temat epidemiologii endogenego ZC w populacji polskiej.

Nawet łagodna postać nieleczonego 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.

Choroba Cushinga to stan hiperkortyzolemii spowodowany nadmiernym wydzielaniem kortykotropiny (ACTH) przez gruczolak przysadki. Wśród przyczyn choroby wymieniane są: gruczolak przysadki umiejscowiony w przysadce (najczęściej); zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (rzadziej); zespół ektopowego wydzielania podwzgórzowej kortykoliberyny (CRH, najrzadziej).

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

Według danych NFZ w latach: 2015, 2016 i 2017 odnotowano odpowiednio 1 813, 1 929 oraz 1 534 pacjentów w wieku ≥ 12 r.ż. z rozpoznaniami 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 oraz E24.9 - Zespół Cushinga, nieokreślony.

Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące liczebności populacji docelowej, u której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją, są rozbieżne. Eksperti kliniczni w swoich opiniach wskazywali liczbę od kilkudziesięciu do kilkuset pacjentów.

Na podstawie danych przedstawionych przez NFZ oraz badania ERCUSYN 2014, w którym wskazano odsetek chorych kwalifikujących się do farmakologicznego leczenia przedoperacyjnego, pooperacyjnego i wyłącznej farmakoterapii () Agencja przeprowadziła obliczenia własne liczebności populacji z zespołem Cushinga. Zgodnie z oszacowaniami Agencji liczba pacjentów z zespołem i chorobą Cushinga może wynosić od 537 do 675 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne, wśród alternatywnych, najczęściej stosowanych opcji leczenia farmakologicznego, wskazują inhibitory steroidogenezy (w tym oprócz ocenianego ketokonazolu – metyrapon, mitotan, etomidat). Jednak leczenie farmakologiczne nie jest zalecane jako leczenie pierwszego rzutu. Należy podkreślić, że zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, terapią pierwszego rzutu w zespole Cushinga jest zabieg chirurgiczny. Jeśli leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane lub nieskuteczne oraz jako dodatkowe leczenie u chorych poddanych radioterapii (w czasie oczekiwania na efekt radioterapii), stosuje się farmakoterapię.

Eksperti kliniczni wśród opcji terapeutycznych, aktualnie stosowanych w ocenianym wskazaniu, wymieniają oprócz ketokonazolu: leczenie operacyjne, metyrapon, mitotan, etomidat oraz pazyreotydy.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.32), 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).

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wskazał: metyrapon, pazyreotydy oraz standardową opiekę wspomagającą (brak leczenia). W opinii Agencji wybór komparatorów (metyraponu i pazyreotydy) nie jest w pełni zasadny, ponieważ wnioskodawca uwzględnił leki aktualnie nierefundowane i w niewielkim stopniu stosowane w praktyce klinicznej. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, analiza musi zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. Należy podkreślić, że obecnie w Polsce, jako podstawowy lek we wnioskowanym wskazaniu refundowany off-label, stosowany jest ketokonazol (produkt leczniczy Ketoconazole Hasco). Fakt, że terapia pacjentów z zespołem Cushinga z zastosowaniem ketokonazolu stanowi aktualną praktykę kliniczną, potwierdzają także opinie ekspertów klinicznych oraz odnalezione rekomendacje kliniczne. Nieuwzględnienie refundowanego komparatora w analizach wnioskodawcy powoduje, iż nie odzwierciedlają one aktualnie realizowanego w Polsce systemu leczenia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.

Wnioskodawca w uzasadnieniu decyzji dotyczącej wyboru komparatora wskazał, że „produkt leczniczy Ketoconazole Hasco nie może stanowić komparatora dla Ketoconazole HRA”, argumentując, „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”. Powyższe stanowisko jest związane z wyłączością rynkową preparatu Ketoconazole HRA, dla którego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we wskazaniu zespół Cushinga zostało wydane 19 listopada 2014 r. przez Europejską Agencję Leków (EMA) oraz decyzją Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) z dnia 21 marca 2016 r. nr UZ/DZL/0001/16 utrzymującą decyzję Prezesa URPL z 2015 r. o zawieszeniu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Ketoconazole Hasco.

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 Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) z dnia 21 marca 2016 r., nie będzie mógł wprowadzić do obrotu dodatkowych opakowań tego leku, a tym samym Ketoconazole HRA będzie jedynym dostępnym produktem leczniczym zawierającym ketokonazol na rynku.

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

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.

Należy także zaznaczyć, iż poszczególne analizy załączone do wniosku refundacyjnego nie są spójne pod względem wyboru komparatora. W analizach klinicznej i ekonomicznej jako komparator przyjęto leki zawierające metyrapon i pazyreotyd oraz najlepszą opiekę wspomagającą, natomiast w analizie wpływu na budżet jedynie najlepszą opiekę wspomagającą.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancja czynna ketokonazol to inhibitor steroidogenezy – pochodna imidazolu, która jest silnym inhibitorem syntezy kortyzolu dzięki zdolności hamowania aktywności kilku enzymów cytochromu P450 w nadnerczach. Ketokonazol jest przede wszystkim inhibitorem 17 α -hydroksylazy, jednak hamuje także etapy 11-hydroksylacji, a w większych dawkach – aktywność enzymu odcinającego łańcuchy boczne cholesterolu. Z tego powodu ketokonazol jest inhibitorem syntezy kortyzolu i aldosteronu. Ponadto ketokonazol jest 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt Ketoconazole HRA jest zarejestrowany we wskazaniu:

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

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Ketokonazol HRA jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu włączono 4 jednoramienne badania obserwacyjne (Castinetti 2008, Castinetti 2014, Moncet 2007, Sonino 1991):

- Castinetti 2014: badanie jednoramienne retrospektywne, wieloośrodkowe (Francja); zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu u pacjentów z chorobą Cushinga;
 - interwencja – ketokonazol (dawka początkowa: 200-1200 mg/dzień, Grupa I - Pacjenci leczeni przed operacją: średnia dawka początkowa 585 \pm 242 mg/dzień; średnia dawka końcowa 755 \pm 284 mg/dzień, Grupa II - Pacjenci z przeciwskazaniem do operacji, po niepowodzeniu operacji lub w oczekiwaniu na radioterapię: średnia dawka początkowa 542,7 \pm 198 mg/dzień; średnia dawka końcowa 779 \pm 292 mg/dzień);
 - okres leczenia – Grupa I: średnia 4,05 \pm 4,1 miesięcy (zakres: 0,03 – 15 miesięcy); Grupa II: średnia 24,8 \pm 33,6 miesięcy (zakres: 0,2 – 135 miesięcy);

- liczba pacjentów – 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);
- jakość badania – oceniano wg skali NICE: 5/8 pkt;
- Castinetti 2008: badanie jednoramienne retrospektywne, jednoośrodkowe (Francja); zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu u pacjentów z chorobą Cushinga;
 - interwencja – ketokonazol (dawka początkowa: 200-400 mg dziennie; w razie potrzeby, dawka była zwiększana o 200 mg dziennie raz na 10-15 dni; dawka maksymalna: 1200 mg/dzień);
 - okres leczenia – 22,6 miesięcy;
 - liczba pacjentów – N=38;
 - jakość badania – oceniano wg skali NICE: 3/8 pkt;
- Moncet 2007: badanie jednoramienne retrospektywne, jednoośrodkowe (Argentyna); zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu u pacjentów z zespołem Cushinga;
 - interwencja – ketokonazol w dawce 200-1200 mg/dzień;
 - okres leczenia – Średnia długość leczenia: 0,8 roku (od 15 dni do 13 lat);
 - liczba pacjentów – N = 54 pacjentów: n = 27 przed operacją; n = 11 nie kwalifikujących się do operacji; n = 16 po operacji i/lub radioterapii;
 - jakość badania – oceniano wg skali NICE: 4/8 pkt;
- Sonino 1991: badanie jednoramienne retrospektywne, jednoośrodkowe (Włochy); zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu u pacjentów z zespołem Cushinga;
 - interwencja – ketokonazol w dawce od 400 do 1200 mg dziennie (większość pacjentów otrzymywała 600 mg dziennie);
 - okres leczenia – 4 pacjentów < 1 miesiąc, 18 pacjentów 1-6 miesięcy, 12 pacjentów >6 miesięcy;
 - liczba pacjentów – N=34 chorych na zespół Cushinga: n=28 z defektami przysadki, n=1 z defektem gruczolaka nadnerczy, n=2 z pierwotnym obustronnym guzkowym przerostem nadnerczy, n=1 z rakiem nadnerczy, n=2 z ektopową produkcją hormonu adrenokortykotropowego (ACTH);
 - jakość badania – oceniano wg skali NICE: 3/8 pkt.

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono także 3 przeglądy systematyczne bez metaanaliz (Diez 2007, Lau 2015, Gadelha 2014). Celem ww. publikacji był przegląd obecnych opcji terapeutycznych w leczeniu choroby Cushinga oraz porównanie ich skuteczności i bezpieczeństwa. Należy zaznaczyć, że do ww. przeglądów systematycznych włączono 3 z 4 badań pierwotnych, które także zostały uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy i opisane powyżej. W przeglądzie Diez 2007 uwzględniono badanie Sonino 1991. Do przeglądu Gadelha 2014 włączono badania: Sonino 1991, Moncet 2007 i Castinetti 2008. Natomiast w przeglądzie systematycznym Lao 2015 opisano badania Moncet 2007 i Castinetti 2008. Zatem odstąpiono od szczegółowego opisu ww. przeglądów systematycznych.

Dodatkowo do analizy profilu bezpieczeństwa włączono badanie obserwacyjne Young 2018, w którym oceniano 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, zaś 61 przyjmowało ketokonazol w innej postaci. Mediana dawki leku w całej populacji wyniosła 600 mg/dzień.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych umożliwiających ocenę skuteczności klinicznej ketokonazolu.

Skuteczność praktyczna

Ocenę skuteczności praktycznej stosowania ketokonazolu we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- Kontrola choroby (określona jako poziom kortyzolu w normie w dwóch kolejnych pomiarach)
 - Castinetti 2014
 - ✓ w populacji pacjentów przed operacją – odnotowano kontrolę choroby u 19/39 (48,9%) pacjentów w okresie obserwacji $4,05 \pm 4,1$ (0,03 - 15) miesięcy (Średnia \pm SD (zakres)).
 - ✓ w populacji pacjentów z przeciwwskazaniem do operacji, brakiem efektów po operacji / w oczekiwaniu na radioterapię – odnotowano kontrolę choroby u 78/158 (49,3%) pacjentów w okresie obserwacji $24,8 \pm 33,6$ (0,2 – 135) miesięcy (Średnia \pm SD (zakres)).
 - Castinetti 2008
 - ✓ w populacji pacjentów przed i po operacji – odnotowano kontrolę choroby u 17/33 (51,5%) pacjentów w okresie obserwacji 22,6 miesięcy.
- Częściowa kontrola choroby (spadek wolnego kortyzolu w moczu (ang. urinary free cortisol UFC) UFC \geq 50%, ale nadal powyżej normy)
 - Castinetti 2014
 - ✓ w populacji pacjentów przed operacją – odnotowano częściową kontrolę choroby u 14/39 (35,9%) pacjentów w okresie obserwacji $4,05 \pm 4,1$ (0,03 - 15) miesięcy (Średnia \pm SD (zakres));
 - ✓ w populacji pacjentów z przeciwwskazaniem do operacji, brakiem efektów po operacji / w oczekiwaniu na radioterapię – odnotowano częściową kontrolę choroby u 37/158 (23,4%) pacjentów w okresie obserwacji $24,8 \pm 33,6$ (0,2 – 135) miesięcy (Średnia \pm SD (zakres));
- Brak kontroli choroby
 - Castinetti 2014
 - ✓ w populacji pacjentów przed operacją – Kontrola choroby nie została osiągnięta u 6/39 (15,4%) pacjentów;
 - ✓ w populacji pacjentów z przeciwwskazaniem do operacji, brakiem efektów po operacji / w oczekiwaniu na radioterapię – Kontrola choroby nie została osiągnięta u 43/158 (27,2%) pacjentów;
 - Castinetti 2008

- ✓ w populacji pacjentów przed i po operacji – Kontrola choroby nie została osiągnięta u 16/33 (42,3%) pacjentów;
- Poprawa objawów klinicznych (w zakresie nadciśnienia, cukrzycy, hipokalemii)
 - Castinetti 2014
 - ✓ w populacji pacjentów przed operacją – odnotowano poprawę objawów klinicznych u 16/38 (42,1%) pacjentów w okresie obserwacji $4,05 \pm 4,1$ (0,03 - 15) miesięcy (Średnia \pm SD (zakres));
 - ✓ w populacji pacjentów z przeciwwskazaniem do operacji, brakiem efektów po operacji / w oczekiwaniu na radioterapię – odnotowano poprawę objawów klinicznych u 74/134 (55,2%) pacjentów w okresie obserwacji $24,8 \pm 33,6$ (0,2 – 135) miesięcy (Średnia \pm SD (zakres));
 - Castinetti 2008 – autorzy badania zaobserwoali, że wśród 17 chorych z kontrolą choroby, u wszystkich stwierdzono regresję klinicznych objawów hiperkortyzolizmu: unormowanie poziomu ciśnienia krwi po 3 – 6 miesiącach, utratę masy ciała 1 – 2 kg w 3 miesiące oraz 5 kg w 1 rok. U 5 pacjentów z cukrzycą doszło do poprawy w zakresie kontroli parametrów metabolicznych;
 - Moncet 2007 – 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;
- Sonino 1991 – zaobserwowano poprawę objawów klinicznych zespołu Cushinga, jak: nadciśnienie, hipokaliemia, cukrzyca.
- 24-h wydalanie wolnego kortyzolu w moczu w normie lub poniżej normy
 - Moncet 2007
 - ✓ w populacji pacjentów przed i po operacji – odnotowano 24-h wydalanie wolnego kortyzolu w moczu w normie lub poniżej normy u 44/52 (85,0%) pacjentów w okresie leczenia 0,8 lat (zakres 15 dni – 13 lat). Zakres wydalania wolnego kortyzolu w moczu uznawany za normę w badaniu to: 20-90 $\mu\text{g}/24\text{-h}$;
 - Sonino 1991
 - ✓ w populacji pacjentów przed i po operacji – odnotowano 24-h wydalanie wolnego kortyzolu w moczu w normie lub poniżej normy u 30/34 (88,2%) pacjentów w okresie leczenia w zakresie 4 dni – 3 lata. Zakres wydalania wolnego kortyzolu w moczu uznawany za normę w badaniu to: 55-331 nmol//24h (20-120 $\mu\text{g}/24\text{ h}$).

Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu w populacji pacjentów z chorobą lub zespołem Cushinga opartą na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzono dla następujących punktów końcowych (uwzględniono zdarzenia niepożądane, które występowały u >5% badanej populacji):

- Rezygnacja z leczenia ogółem – w badaniu Castinetti 2008 z leczenia zrezygnowało ogółem 8/38 (21,1%) pacjentów w okresie obserwacji 22, 6 miesięcy;
- Rezygnacja z leczenia – w badaniu Castinetti 2014 z leczenia zrezygnowało z powodu
 - braku efektywności leczenia - 43/160 (26,8%) pacjentów;
 - efektów ubocznych - 11/160 (6,9%) pacjentów;

- włączenia innej terapii pomimo skuteczności ketokonazolem - 41/160 (26,6%) pacjentów;
- skuteczności radioterapii - 8/160 (5,0%) pacjentów;
- Podwyższenie stężenia enzymu wątrobowego – w badaniu Castinetti 2014 odnotowano u 30/190 (15,8%) pacjentów w okresie obserwacji 22,6 miesięcy;
- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
 - w badaniu Castinetti 2014 odnotowano u 25/190 (13,1%) pacjentów w okresie obserwacji 22,6 miesięcy;
 - w badaniu Sonino 1991 odnotowano u 4/34 (12,0%);
- Niedoczynność nadnerczy
 - w badaniu Castinetti 2014 odnotowano u 10/190 (5,4%) pacjentów w okresie obserwacji 22,6 miesięcy;
 - w badaniu Moncet 2007 odnotowano u 10/54 (18,5%) pacjentów w okresie leczenia 0,8 lat (zakres 15 dni – 13 lat);
- Hepatotoksyczność – w badaniu Moncet 2007 odnotowano u 6/54 (11,0%) pacjentów w okresie leczenia 0,8 lat (zakres 15 dni – 13 lat);
- Swędzenie skóry – w badaniu Moncet 2007 odnotowano u 3/54 (5,5%) pacjentów w okresie leczenia 0,8 lat (zakres 15 dni – 13 lat);
- Efekty uboczne – w badaniu Moncet 2007 odnotowano u 18/54 (33,0%) pacjentów w okresie leczenia 0,8 lat (zakres 15 dni – 13 lat).

Ponadto w badaniu Young 2018, dotyczącym oceny bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu w zakresie hepatotoksyczności (w ramach compassionate use, u 108 pacjentów z zespołem Cushinga), 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.

Reasumując wyniki badań pierwotnych i wtórnych, uwzględnionych w analizie profilu bezpieczeństwa ketokonazolu, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, niedoczynność nadnerczy, hepatotoksyczność oraz podwyższone stężenie enzymów wątrobowych.

W badaniach nie podano informacji nt. zgonów.

Dodatkowe informacje

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia odnaleziono kilka dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu (przeszukiwano m.in. strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejskiej Agencji Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencji ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA).

FDA w dniu 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. W odniesieniu do hepatotoksyczności – 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.

Według EMA najczęściej spotykane efekty uboczne przy stosowaniu Ketoconazole HRA to niedoczynność nadnerczy, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, świąd, swędzenie oraz wzrost poziomu enzymów wątrobowych we krwi. Ketoconazole HRA nie powinien być stosowany u pacjentów z chorobami wątroby, u których poziom enzymów wątrobowych we krwi jest powyżej normy. Ketoconazole 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. W uzasadnieniu wskazano, że korzyści ze stosowania doustnych leków zawierających ketokonazol nie przeważają nad ryzykiem uszkodzenia wątroby w leczeniu infekcji grzybiczych.

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.

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

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Ketoconazole HRA działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to zaburzenia wątroby i dróg żółciowych oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmniejszenie liczby płytek krwi, przemijające 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).

Według ChPL leku Ketoconazole HRA 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.

Wg ChPL Ketoconazole HRA u pacjentów leczonych ketokonazolem bez uzupełnienia niedoborów glikokortykosteroidów lub jeśli suplementacja glikokortykoidami jest niewystarczająca może wystąpić niedoczynność kory nadnerczy. 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.

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

Ograniczenia analizy

Główne ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi fakt, że nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym ocenę skuteczności i profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii przeprowadzono na podstawie badań o niższej jakości. Odnalezione badania stanowiły próby jednoramienne, nieumożliwiające oceny skuteczności ketokonazolu względem alternatywnych terapii (metyrapon, pazyreotyd).

Na wiarygodność przedstawionych wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- w badaniach włączonych do analizy klinicznej nie oceniano punktów końcowych dotyczących przeżycia i jakości życia pacjentów, które są istotnymi klinicznie punktami końcowymi w ocenianym wskazaniu;
- badania Castinetti 2008, Moncet 2007 i Sonino 1991 były małoliczne (34-58 pacjentów), co ogranicza możliwość odniesienia wyników do całej populacji docelowej.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące aspekty:

- w badaniu Castinetti 2014 uczestniczyli także chorzy poniżej 12 r.ż., czyli w wieku niezgodnym z wnioskowaną populacją.
- w poszczególnych badaniach długość okresu leczenia była mocno zróżnicowana — okres leczenia wynosił od kilku dni do kilku lat.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny będzie [REDACTED].

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Ocenę ekonomiczną ketokonazolu (Ketoconazole HRA) stosowanego w leczeniu pacjentów powyżej 12 r.ż. z endogennym zespołem Cushinga przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. Cost-Utility Analysis, CUA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta) oraz perspektywę pacjenta. Analizy przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Wnioskowaną technologię ketokonazol (Ketoconazole HRA, 200 mg, 60 tabl.) porównano z metyraponem (Metopirone 250 mg, kapsułki miękkie, 50 kaps.), pazyreotydem (Signifor, roztwór do wstrzykiwań, 30 ampułek w dawce 0,3, 0,6 i 0,9 mg) oraz najlepszą terapią wspomagającą (ang. best supportive care BSC). W analizie wnioskodawcy 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. Wnioskodawca przedstawił dwa modele analizy CUA. Model 1 uwzględnia subpopulację pacjentów stosujących farmakoterapię przed leczeniem chirurgicznym oraz chorych, u których nie można przeprowadzić operacji, operacja okazała się nieskuteczna lub preferujących farmakoterapię. Model 2 dotyczy subpopulacji pacjentów oczekujących na efekt radioterapii.

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 (oszacowane przez wnioskodawcę wartości ICUR znajdują się w zakresie 0,87-1,44 mln PLN bez RSS oraz ██████████ PLN z RSS).

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości poprzez zmianę wartości wybranych parametrów modeli: długości horyzontu czasowego, stóp dyskontowania, zestawu użyteczności, zestawu prawdopodobieństw nieskuteczności terapii. Zmiana każdego z wymienionych parametrów nie wpływa na wnioskowanie z analizy.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest fakt, że przeprowadzono porównanie z technologiami, które nie stanowią aktualnej praktyki klinicznej i nie są refundowane: Metopirone (metyrapon) oraz Signifor (pazyreotyd).

Brak porównania z obecnie refundowanym Ketoconazole Hasco (wskazanie off-label: choroba Cushinga, zespół Cushinga); Grupa limitowa: 109.0 Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne imidiazolu – ketokonazol; CZN: 5,94 PLN (ponad [redacted] od Ketoconazole HRA w odniesieniu do opakowania jednostkowego) powoduje niespełnienie wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. i niezgodność z wytycznymi HTA 2016 r.

Pomimo wyłączności rynkowej Ketoconazole HRA oraz decyzji URPL zawieszającej ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Ketoconazole Hasco w leczeniu infekcji grzybiczych, refundacja Ketoconazole Hasco została przedłużona na 3 lata (Obwieszczenie MZ z dnia 26 lutego 2018 r.).

Należy także zwrócić uwagę na niepewność dotyczącą zakwalifikowania ocenianego leku do nowej grupy limitowej.

Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na brak uwzględnienia w analizie komparatora, jakim jest Ketoconazole Hasco, Agencja przeprowadziła obliczenia własne. 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 tą samą interwencję, uwzględniono jedynie koszty leków. Obliczenia przeprowadzono w 2 scenariuszach. W scenariuszu 1 przyjęto założenie, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji Ketoconazole HRA będzie dostępny w ramach nowej grupy limitowej z odpłatnością ryczałtową. Natomiast w scenariuszu 2 założono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, wnioskowana interwencja zostanie włączona do istniejącej grupy limitowej – 109.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne imidiazolu - ketokonazol. Wysokość limitu finansowania wyznaczono posługując się wartością PDD przyjętą przez wnioskodawcę. W przypadku tego scenariusza niemożliwe było przedstawienie wariantu uwzględniającego zaproponowany RSS, gdyż [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami Agencji w

scenariuszu 1

- Z perspektywy NFZ - koszty leczenia Ketoconazole HRA są wyższe niż koszty Ketoconazole Hasco o [redacted] PLN przy uwzględnieniu RSS (o [redacted] PLN bez RSS);
- Z perspektywy wspólnej - koszty leczenia Ketoconazole HRA są wyższe niż koszty Ketoconazole Hasco o [redacted] PLN przy uwzględnieniu RSS (o [redacted] PLN bez RSS).

scenariuszu 2

- Z perspektywy NFZ - koszty leczenia Ketoconazole HRA są wyższe niż koszty Ketoconazole Hasco o [redacted] PLN;
- Z perspektywy wspólnej - - koszty leczenia Ketoconazole HRA są wyższe niż koszty Ketoconazole Hasco o [redacted] PLN.

W przypadku tego scenariusza należy zauważyć znaczącą różnicę w zakresie kosztów z perspektywy pacjenta. Koszty leczenia w ramieniu wnioskowanego leku w ujęciu miesięcznym są ok. [redacted] i wynoszą [redacted] PLN, zaś w ramieniu komparatora 43 PLN. Zatem koszty inkrementalne osiągają wartość [redacted] PLN.

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

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

W związku z brakiem badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji w

scenariuszu 1

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.

scenariuszu 2

Progowa 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.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego ketokonazolu (Ketoconazole HRA) stosowanego w leczeniu pacjentów powyżej 12 r.ż. z endogennym zespołem Cushinga przeprowadzono z perspektyw: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólnej (NFZ i pacjent) oraz świadczeniobiorcy (pacjent). Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Analizę kosztów terapii lekiem Ketoconazole HRA przeprowadzono na tle kosztów najlepszej terapii wspomagającej (BSC). Uwzględniono jedynie koszty produktu leczniczego Ketoconazole HRA. Założono konserwatywnie, że koszt stosowania terapii wspomagającej wynosi 0 zł. Liczebność populacji docelowej oszacowano za pomocą pacjentolat na 126 w I roku (wariant minimalny: 101, wariant maksymalny: 148) oraz 126 w II roku analizy (wariant minimalny: 80, wariant maksymalny: 159).

Na podstawie oszacowań wnioskodawcy wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok. ██████████ PLN zarówno w pierwszym jak i drugim roku analizy w wariantcie z RSS oraz o ok. ██████████ PLN w obu analizowanych latach w wersji bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ. Oszacowania z perspektywy wspólnej wskazują na podobny wzrost wydatków.

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.

W wariantcie minimalnym w scenariuszu zakładającym, że produkt Ketoconazole HRA będzie finansowany w ocenianym wskazaniu, z poziomem odpłatności ryczałt, koszty ponoszone przez płatnika na refundację leku Ketoconazole HRA z uwzględnieniem RSS będą wynosić ok. ██████████ PLN w I roku oraz ██████████ PLN w II roku analizy. Natomiast bez uwzględnienia RSS koszty te będą wynosić odpowiednio ██████████ PLN i ██████████ PLN.

W wariantcie maksymalnym ww. koszty z uwzględnieniem RSS, wyniosą ██████████ PLN w I roku i ██████████ PLN w II roku analizy. W wariantcie bez RSS, poniesione koszty wyniosą odpowiednio: ██████████ PLN i ██████████ PLN w I i II roku analizy.

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

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem przedłożonej analizy wpływu na budżet jest nieuwzględnienie właściwego komparatora, aktualnie refundowanego leku zawierającego tą samą substancję czynną - Ketoconazole Hasco.

Ponadto analiza wpływu na budżet jest niespójna z analizą kliniczną oraz analizą ekonomiczną pod względem wybranego komparatora. W analizach klinicznej i ekonomicznej wnioskodawca jako komparator przyjął pazyreotyd, metyrapon oraz BSC (najlepszą opiekę wspomagającą), natomiast w analizie wpływu na budżet jako komparator wskazano tylko terapię wspomagającą. Przy czym konserwatywnie założono, że koszt tej terapii będzie wynosił 0 zł.

Biorąc pod uwagę aktualne Obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r., we wskazaniu choroba Cushinga; zespół Cushinga obecnie refundowany jest lek Ketoconazole Hasco w zakresie wskazań pozarejestacyjnych. Wnioskodawca nie uwzględnił tego faktu w swojej analizie, a tym samym pominął koszty związane z refundacją w scenariuszu istniejącym ponoszone przez płatnika publicznego. Zdaniem Agencji 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 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 Ketoconazole 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 Agencji przedstawione 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 analizie wnioskodawcy, jest zaniżona względem rzeczywistej.

Obliczenia własne Agencji

Analogicznie jak w przypadku analizy ekonomicznej, ze względu na niewłaściwy wybór komparatora, Agencja przeprowadziła obliczenia własne.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych z NFZ oraz informacji nt. odsetka chorych kwalifikujących się do leczenia farmakologicznego z europejskiego rejestru zespołu Cushinga (■). Średnią liczbę pacjentów oszacowano na 616 osób rocznie.

Oszacowania rocznych wydatków związanych z finansowaniem leku Ketoconazole HRA przy uwzględnieniu pacjentów, którzy mieli postawione jedno z rozpoznań wg danych z NFZ za lata 2015-2017, wskazują, że wydatki związane z refundacją wnioskowanej technologii będą ok. 5-krotnie wyższe niż otrzymane w scenariuszu podstawowym wnioskodawcy.

W związku z niepewnością dotyczącą zakwalifikowania leku Ketoconazole HRA do nowej, osobnej grupy limitowej oraz niespełnienia 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.

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

Na uwagę zasługuje fakt, że limit finansowania dla leku Ketoconazole Hasco w grupie limitowej 109.0 Leki przeciwgrzybicze 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Proponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej we wszystkich porównaniach przedstawionych w ramach analizy ekonomicznej.

Jednocześnie zaproponowana cena zbytu netto wnioskowanej technologii jest blisko [redacted] od urzędowej ceny zbytu dla obecnie refundowanego leku Ketoconazole Hasco w odniesieniu do opakowania jednostkowego (Obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r., DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32).

Tym samym proponowany RSS należy uznać za niewystarczający i zasadne jest jego znaczące pogłębienie.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej, wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być obniżenie 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. Przyjęto założenie, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 30% od obecnego preparatu.

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności wyniosą 20 407 280 zł na rok. Jest to kwota, wystarczająca na pokrycie łącznych inkrementalnych wydatków płatnika publicznego w poszczególnych latach refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne, w których odniesiono się do postępowania terapeutycznego w zespole/chorobie Cushinga:

- Endocrine Society (ES 2015), międzynarodowe;
- American Association of Clinical Endocrinologists / American Association of Endocrine Surgeons (AACE/AES 2009), USA;

- Haute Autorite de Sante (HAS 2008, Francja);
- Konsensus międzynarodowej grupy roboczej dotyczący leczenia ACTH-zależnego zespołu Cushinga (2008), międzynarodowe.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi terapią pierwszego rzutu w zespole Cushinga jest zabieg chirurgiczny. W przypadku niepowodzenia zabiegu chirurgicznego, rekomendacje kliniczne zalecają ponowną resekcję, radioterapię lub obustronną adrenalektomię.

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 steroidogenezы (w tym oceniany ketokonazol oraz 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 zakończył się niepowodzeniem. W zaleceniach konsensusu ekspertów z 2008 zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia hipogonadyzmu u mężczyzn w czasie stosowania ketokonazolu. W związku z tym, w tej populacji lepszą opcją terapeutyczną wydaje się być metyrapon. Natomiast ryzyko hirsutyzmu w czasie stosowania metyraponu u kobiet może wskazywać na to, że ketokonazol jest lepszą alternatywą w tej grupie chorych.

Ponadto odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne, dotyczące stosowania leku Ketoconazole HRA we wskazaniu endogeny Zespół Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat, w tym:

- 1 pozytywną
 - francuską Haute Autorité de Santé (HAS 2015);
- 2 negatywne
 - szkocką Scottish Medicines Consortium (SMC 2015);
 - walijską All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2015).

HAS 2015 w uzasadnieniu pozytywnej rekomendacji zaleca włączenie produktu leczniczego Ketoconazole HRA do wykazu produktów refundowanych sprzedawanych w aptece i dostępnych w użytku szpitalnym ze względu na korzyści kliniczne związane ze stosowaniem leku oraz powagę leczonej dolegliwości. Natomiast głównym powodem negatywnych rekomendacji AWMSG 2015 i SMC 2015 było niezłożenie wniosku o refundację.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Ketoconazole HRA jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA, przy czym oceniany lek nie jest refundowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB. Poziom refundacji najczęściej wynosi 100%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.02.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.105.2018.4.IS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ketoconazole HRA (ketoconazolium), tabletki 200 mg, 60 szt. w opakowaniu, kod EAN 5909991228811, we wskazaniu: leczenie endogenego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 43/2018 z dnia 7 maja 2018 roku w sprawie oceny leku Ketoconazole HRA (ketoconazolium) we wskazaniu: leczenie endogenego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2018 z dnia 7 maja 2018 roku w sprawie oceny leku Ketoconazole HRA (ketoconazolium) we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Ketoconazole HRA (ketoconazolium) 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.