



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

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Signifor (pasyreotyd)**  
**w ramach programu lekowego:**  
**„Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”**  
**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.47.2019

Data ukończenia: 25 października 2019

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** 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. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACTH</b>	Kortykotropina, hormon peptydowy przysadki mózgowej (adrenocorticotropic hormone)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AspAT</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCA</b>	Analiza kosztów-konsekwencji (cost-consequences analysis)
<b>CD</b>	Choroba Cushinga (Cushing's disease)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CRH</b>	Kortykoliberyna (corticotropin-releasing hormone)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
<b>EAS</b>	Ektopowy ACTH-zależny zespół Cushinga (ectopic ACTH secretion)
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ERCUSYN</b>	European Registry on Cushing's Syndrome
<b>ES</b>	Endocrine Society
<b>ESE</b>	European Society of Endocrinology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GGN</b>	Górna granica normy
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glikowana
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>KAB</b>	cabergolina

<b>KET</b>	ketokonazol
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MET</b>	metyrapon
<b>MRI</b>	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (magnetic resonance imaging)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PAS</b>	pasyreotydy
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SSTR</b>	Receptor somatostatyny (somatostatin receptor)
<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 (urinary free cortisol)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	ultrasonografia
<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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<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

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	21
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>22</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	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. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	35

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	36
4.3.	Komentarz Agencji .....	38
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>40</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	51
5.4.	Komentarz Agencji .....	51
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>53</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	53
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	56
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	59
6.4.	Komentarz Agencji .....	60
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>61</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>62</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>63</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>64</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>65</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>69</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>71</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>72</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>74</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.08.2019 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLD.4600.803.2019.4.MN  
PLD.4600.804.2019.4.MN  
PLD.4600.805.2019.4.MN  
PLD.4600.806.2019.4.MN

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki, EAN: 07613421022365
    - Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki, EAN: 05909991200305
    - Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki, EAN: 07613421022372
    - Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki, EAN: 05909991200312
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki – ██████████
  - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki – ██████████
  - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki – ██████████
  - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki – ██████████
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

---

Podmiot odpowiedzialny  
Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

---

Wnioskodawca  
Novartis Poland Sp. z o. o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.08.2019 r., znak PLD.4600.803.2019.4.MN, PLD.4600.804.2019.4.MN, PLD.4600.805.2019.4.MN, PLD.4600.806.2019.4.MN (data wpływu do AOTMiT 21.08.2019 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki, EAN: 07613421022365
- Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki, EAN: 05909991200305
- Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki, EAN: 07613421022372
- Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki, EAN: 05909991200312.

W ramach programu lekowego „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.09.2019 r., znak OT.4331.47.2019.AKP.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.10.2019 r. Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Signifor (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1, Warszawa, 03.10.2019 r.
- [REDAKTOWANE] Signifor (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga. Analiza kliniczna. Wersja 1.1, Warszawa, 03.10.2019 r.
- [REDAKTOWANE] Signifor (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1, Warszawa, 03.10.2019 r.
- [REDAKTOWANE] Signifor (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1, Warszawa, 03.10.2019 r.
- [REDAKTOWANE] Signifor (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0, Warszawa, 24.04.2019 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Signifor (pasyreotyd) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4331.47.2019.AKP.4, Warszawa, 13.09.2019 r.

### 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>	Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łączn k fiolki, EAN: 07613421022365 Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łączn k fiolki, EAN: 05909991200305 Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łączn k fiolki, EAN: 07613421022372 Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łączn k fiolki, EAN: 05909991200312
<b>Kod ATC</b>	H01CB05
<b>Substancja czynna</b>	Pasyreotyd
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Program lekowy „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa w leczeniu choroby Cushinga wynosi 10 mg pasyreotydu podawana w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym co 4 tygodnie. Należy ocenić korzyści kliniczne u pacjenta po pierwszym miesiącu leczenia, a następnie oceniać je okresowo. Dawkę można stopniowo dostosować co 2 do 4 miesięcy, w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji. Maksymalna dawka produktu leczniczego Signifor w chorobie Cushinga wynosi 40 mg co 4 tygodnie. W przypadku braku korzyści klinicznej u pacjenta, należy rozważyć odstawienie leku. Postępowanie w przypadku możliwych działań niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie (stężenie kortyzolu < dolna granica normy) może wymagać zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub zakończenia przyjmowania produktu leczniczego Signifor.
<b>Droga podania</b>	Głębokie wstrzyknięcie domięśniowe
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Pasyreotyd jest cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny w postaci wstrzyknięć. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 (nazywanej również czynnikiem hamującym uwalnianie somatotropiny, ang. SRIF) oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny.

Źródło: ChPL Signifor

Lek Signifor do obrotu dopuszczony jest również w dawce 60 mg w postaci proszka i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań (podanie domięśniowe), zarejestrowanej tylko w leczeniu akromegalii, a także w postaci roztworu do wstrzykiwań (podanie podskórne) w dawkach 0,3 mg, 0,6 mg oraz 0,9 mg – rejestracja w chorobie Cushinga.

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	24.04.2012, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny. <b>Leczenie choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.</b> Dawka 60 mg jest przeznaczona do stosowania wyłącznie w leczeniu akromegalii.
<b>Status leku sierocego</b>	Tak (Choroba Cushinga, Akromegalia)
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Signifor

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W 2018 r. Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (ICD-10: E24.0). Oceniany wniosek RDTL dotyczył leku Signifor podawanego domięśniowo – dawki 40 mg (BIP Agencji 79/2018).

Ponadto produkt leczniczy Signifor był przedmiotem oceny w AOTMiT w sierpniu 2013 r. (BIP Agencji 148/2013), z tym że ocena dotyczyła innych prezentacji leku niż obecnie wnioskowane, o innej drodze podania, tj. leku do podania podskórnego. Natomiast zapisy ocenianego wówczas programu lekowego „Leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (ICD-10 E 24.0)” były zbliżone do zapisów obecnie ocenianego programu „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”. Stanowisko Rady Przejrzystości i Rekomendacja Prezesa Agencji (Rekomendacja nr 99/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.) były warunkowo pozytywne.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 108/2018 z dnia 21 maja 2018 roku</b></p>	<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 108/2018 z dnia 21 maja 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0)</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań à 40 mg, we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0).</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Poza ketokonazolem brak jest alternatywnej technologii dostępnej w Polsce. Zgodnie z opinią eksperta pomimo, że w wytycznych, we wnioskowanym wskazaniu, rekomendowane jest stosowanie m.in. pasyreotydu, metyraponu i kabergoliny, żaden z tych leków nie jest skuteczny u wszystkich chorych i wybór leku powinien zależeć od jego skuteczności u danego chorego.</p>
<p><b>Opinia nr 18/2018 z dnia 25 maja 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><b>Opinia nr 18/2018 z dnia 25 maja 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (ICD-10: E24.0)</b></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych pasyreotydu w leczeniu choroby Cushinga pochodzenia przysadkowego.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że powyższa technologia lekowa, powinna być stosowana po wyczerpaniu innych finansowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, które nie przyniosły wystarczających korzyści terapeutycznych. Jako technologie alternatywne uznano metyrapon oraz kabergolinę.</p> <p>Badanie Lacroix 2017 włączone do analizy klinicznej wskazuje, że u pacjentów stosujących pasyreotyd w chorobie Cushinga, odnotowano poprawę w ramach średniego stężenia wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu, poziomu kortyzolu oraz ACTH (adrenokortykotropina) w surowicy krwi oraz wszystkich mierzonych parametrów i objawów klinicznych.</p> <p>W analizie bezpieczeństwa, odnotowano, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: hiperglikemia, biegunka, kamica żółciowa, cukrzyca oraz nudności.</p> <p>Niemożliwe było porównanie technologii alternatywnych z wnioskowaną technologią ze względu na brak grupy w badaniach, której interwencją byłby wybrany komparator lub placebo, co stanowi ograniczeń.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
<p>Rekomendacja nr 99/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><b>Rekomendacja w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (ICD-10 E 24.0)”</b></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Signifor (pasyreotyd), 0,3 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958238; Signifor (pasyreotyd), 0,6 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958276; Signifor (pasyreotyd), 0,9 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958337, w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (ICD-10 E 24.0)”</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że na podstawie dostępnych dowodów naukowych można wnioskować o skuteczności pasyreotydu, będącego lekiem sierocym nowej generacji. Dostępne badanie RCT wykazuje skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie obniżania poziomu kortyzolu. Szczególną korzyść z jego stosowania mogą odnieść pacjenci, u których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe lub dotychczasowe leczenie zakończyło się niepowodzeniem. Mimo dużego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych, pasyreotyd stanowi dla tych pacjentów jedyną opcję terapeutyczną. Lek, przy proponowanej cenie, nie spełnia kryteriów efektywności kosztowej, jednakże mając na względzie konieczność zapewnienia pacjentom dostępu do nowoczesnych metod leczenia, a także bardzo niekorzystne rokowanie dla tej grupy pacjentów w przypadku braku włączenia leczenia, zasadne jest finansowanie leku ze środków publicznych. Warunkiem powyższego jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka zmierzające do obniżenia kosztu terapii.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 158/2013, 159/2013, 160/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.</p>	<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości w sprawie oceny leku Signifor (pasyreotyd), kod EAN 5909990958238, 5909990958276, 5909990958337, we wskazaniu leczenia choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem</b></p> <p>Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd), we wskazaniu leczenia choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia.</p> <p>Rada proponuje wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd) jest to lek sierocy, skuteczny w leczeniu choroby Cushinga spowodowanej guzem przysadki. Ten nowy cykloheksapeptyd, blokuje receptory somatostatyny w komórkach gruczolaków wytwarzających ACTH, co prowadzi do zahamowania wydzielania ACTH. Lek, przy proponowanej cenie, nie spełnia kryteriów efektywności kosztowej, ma poważne działania uboczne, ale u niewielkiej i wyselekcjonowanej grupy pacjentów, u których dotychczasowe leczenie neurochirurgiczne jest niemożliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, jest skuteczny.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<p>proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki – ██████████</p> <p>proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki – ██████████</p> <p>proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki – ██████████</p> <p>proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki – ██████████</p>
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1174.0 Pasyreotyd

<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	
--	--

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodnie z projektem programu lekowego: „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) dorośli chorzy, wiek co najmniej 18 lat;</li> <li>2) choroba Cushinga potwierdzona klinicznie i biochemicznie u pacjentów, u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem;</li> <li>3) choroba Cushinga spełniająca w momencie kwalifikacji poniższe kryteria łącznie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• podwyższone wydalanie wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu przekraczające o minimum 1,5 x górną granicę normy laboratoryjnej,</li> <li>• podwyższone lub niezahamowane stężenie ACTH w osoczu,</li> <li>• pozytywny wynik testu stymulacji ACTH kortykoliberyną (CRH) lub pozytywny wynik testu hamowania kortyzolu deksametazonem (8mg/dobę),</li> </ul> </li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, są kwalifikowani pacjenci uprzednio leczeni pasyreotydem w ramach innego sposobu finansowania terapii do czasu zakontraktowania przedmiotowego programu przez oddziały NFZ.</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) zespół Cushinga w wyniku ektopowego wydzielania ACTH;</li> <li>2) ucisk skrzyżowania nerwów wzrokowych przez guz powodujący istotne zaburzenia pola widzenia u pacjentów kwalifikujących się do odbarczającego leczenia neurochirurgicznego;</li> <li>3) cukrzyca niewyrównana metabolicznie (odsetek hemoglobiny glikowanej <math>\geq 7,5\%</math>) pomimo podjęcia próby optymalizacji leczenia zgodnie z punktem 3.1. <i>Schematu dawkowania</i>;</li> <li>4) objawowa kamica żółciowa;</li> <li>5) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg. skali Child-Pugh'a);</li> <li>6) żółtaczkę lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby lub utrzymywanie się zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT na poziomie co najmniej 5 x GGN (górną granicę normy) lub wzrost aktywności AlAT lub AspAT przekraczający 3 x GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN</li> <li>7) pacjenci z niewyrównaną niedoczynnością tarczycy;</li> <li>8) brak odpowiedzi na leczenie, w sytuacji gdy odpowiedź definiujemy jako: stężenie wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu nie przekraczające górnej granicy normy laboratoryjnej lub zmniejszenie stężenia wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej - po co najmniej 6 miesiącach leczenia pasyreotydem w najwyższej tolerowanej dawce;</li> <li>9) nadwrażliwość na pasyreotyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>10) ciąża lub karmienia piersią;</li> <li>11) rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody pacjenta na leczenie;</li> </ol>

<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka początkowa w leczeniu choroby Cushinga wynosi 10 mg pasyreotydu podawana w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym co 4 tygodnie.</p> <p>Należy ocenić korzyści kliniczne u pacjenta po pierwszym miesiącu leczenia, a następnie oceniać je okresowo. Dawkę można stopniowo dostosować co 2 do 4 miesięcy, w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji. Maksymalna dawka produktu leczniczego Signifor w chorobie Cushinga wynosi 40 mg co 4 tygodnie. W przypadku braku korzyści klinicznej u pacjenta, należy rozważyć odstawienie leku.</p> <p>Postępowanie w przypadku możliwych działań niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie (stężenie kortyzolu &lt; dolna granica normy) może wymagać zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub zakończenia przyjmowania produktu leczniczego Signifor.</p>
<b>Sposób podawania</b>	<p>Pasyreotyd jest podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym wykonywanym przez fachowy personel medyczny.</p> <p>W przypadku wielokrotnego podawania należy zmieniać miejsca podania leku między prawym i lewym mięśniem pośladkowym.</p>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p>3.1. Jeżeli u pacjenta leczonego pasyreotydem wystąpi hiperglikemia, zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego według wytycznych dotyczących postępowania w hiperglikemii. Jeżeli niekontrolowana hiperglikemia utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia, dawkę pasyreotydu należy zmniejszyć lub należy przerwać leczenie.</p> <p>3.2. Zaburzenia czynności wątroby:</p> <p>a) w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha) dostosowanie dawkowania nie jest konieczne;</p> <p>b) w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg. skali Child-Pugha) zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg co 4 tygodnie. Maksymalna dawka zalecana u tych pacjentów wynosi 20 mg co 4 tygodnie;</p> <p>c) w przypadku pacjentów z żółtaczką lub innymi objawami sugerującymi klinicznie istotną dysfunkcję wątroby lub utrzymywanie się zwiększonej aktywności AspAT lub AIAT na poziomie co najmniej 5 x GGN (górną granicę normy) lub wzrost aktywności AIAT lub AspAT przekraczający 3 x GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN należy monitorować stan pacjenta po przerwaniu leczenia pasyreotydem do czasu ustąpienia nieprawidłowości. Leczenia nie należy wznowiać, jeśli w ocenie lekarza nieprawidłowa czynność wątroby ma związek z pasyreotydem.</p> <p>3.3. Należy zachować ostrożność oraz dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosując pasyreotyd u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT w EKG.</p>
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie podmiotowe i przedmiotowe - występowanie typowych objawów hiperkortyzolemii,</li> <li>2) ocena wydalania wolnego kortyzolu z moczem w dobowej zbiorce moczu,</li> <li>3) test stymulacji ACTH kortykoliberyną lub test hamowania 8 mg deksametazonu wydzielania kortyzolu,</li> <li>4) oznaczanie stężenia ACTH w osoczu,</li> <li>5) ocena wyrównania czynności tarczycy,</li> <li>6) rezonans magnetyczny układu podwzgórzowo-przysadkowego nie wcześniej niż w okresie 3 miesięcy poprzedzających kwalifikację do leczenia pasyreotydem,</li> <li>8) ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaka przysadki (guz o średnicy <math>\geq 1</math> cm),</li> <li>9) badania laboratoryjne: ocena stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo oraz odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenie sodu, potasu, magnezu, kreatyniny i GFR,</li> <li>10) ocena funkcji wątroby: aktywność AspAT i AIAT oraz stężenie bilirubiny całkowitej,</li> <li>11) ocena ultrasonograficzna jamy brzusznej ze szczególnym uwzględnieniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych (jeśli nie była wykonywana w okresie 3 poprzedzających miesięcy),</li> <li>12) ocena układu krążenia: ocena ciśnienia tętniczego oraz badanie EKG z uważną oceną odstępu QT oraz ewentualnych zaburzeń rytmu serca, a w razie wątpliwości lub obciążającego wywiadu w zakresie chorób układu krążenia konsultacja kardiologiczna.</li> </ol>

<b>Monitorowanie leczenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) ocena wydalania wolnego kortyzolu z moczem w dobowej zbiorce moczu (po 1 miesiącu leczenia, po 2 miesiącach leczenia, następnie co 3 miesiące),</li> <li>2) oznaczanie stężenia ACTH w osoczu i kortyzolu w surowicy krwi (po 1 miesiącu leczenia, po 2 miesiącach leczenia, następnie co 3 miesiące).</li> <li>3) po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy wykonać badanie rezonansu magnetycznego układu podwzgórzowo-przysadkowego. Począwszy od drugiego roku leczenia badanie to należy wykonywać co 12 miesięcy lub też niezwłocznie w przypadku pojawienia się nowych ubytków w polu widzenia, a w przypadku makrogruczolaków (guz &gt;10 mm) co 6 miesięcy przez cały okres trwania leczenia</li> <li>4) oznaczanie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo lub samokontrola stężenia glukozy z zastosowaniem glukometru – co tydzień przez pierwsze trzy miesiące od podania leku następnie okresowo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a także w ciągu pierwszych 4 tygodni po każdym zwiększeniu dawki. Ponadto należy monitorować wartość stężenia glukozy w osoczu na czczo po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA1c – po 3 miesiącach od zakończenia leczenia,</li> <li>5) ocena odsetka HbA1c po 3 miesiącach od podania leku i następnie co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia oraz nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy począwszy od drugiego roku leczenia pasyreotydem,</li> <li>6) badanie EKG z oceną odstępu QT po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki leku, następnie co 1 miesiąc przez 3 miesiące, a potem nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w trakcie trwania leczenia lub częściej, w zależności od wskazań klinicznych,</li> <li>7) oznaczenie aktywności AspAT i AlAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej po 1 i 2 tygodniach od podania pierwszej dawki leku lub zwiększenia jego dawki, a następnie z częstotliwością co 1 miesiąc przez 3 miesiące leczenia. Następne monitorowanie powinno odbyć się w zależności od potrzeb klinicznych,</li> <li>8) oznaczenie poziomu magnezu, sodu i potasu według wskazań klinicznych,</li> <li>9) USG pęcherzyka i dróg żółciowych nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w okresie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu,</li> <li>10) ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaków przysadki nie rzadziej niż 1 raz do roku i zawsze w przypadku wystąpienia nowych ubytków w polu widzenia lub subiektywnego pogorszenia pola widzenia,</li> <li>11) ocena wyrównania czynności tarczycy co 6 miesięcy.</li> </ol>
<b>Monitorowanie programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawienie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Signifor (pasireotidum) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym dotyczącym choroby Cushinga i obejmują dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

#### Grupa limitowa

Wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej odnośnie leku Signifor stosowanego w leczeniu choroby Cushinga, będzie on finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1174.0, Pasyreotyd. W ramach tej grupy lek Signifor 20 mg, 40 mg i 60 mg jest obecnie refundowany w programie lekowym „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0). Zgodnie z uzasadnieniem, technologia wnioskowana spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej zawarte w art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji, ze względu na to, że w grupie limitowej występuje lek o tej samej nazwie międzynarodowej. Obecnie podstawę limitu w tej grupie stanowi pasyreotyd 60 mg, który zgodnie z ChPL może być stosowany jedynie w leczeniu akromegalii (dawki 20 mg i 40 mg są zarejestrowane zarówno w leczeniu akromegalii jak i leczeniu choroby Cushinga). Wnioskodawca założył że po objęciu refundacją pasyreotydu 10 mg, 20 mg, 30 mg i 40 mg w leczeniu choroby Cushinga, podstawą limitu zostanie pasyreotyd 20 mg, co jest możliwe zgodnie z art. 15 ust. 11-13 ustawy o refundacji. W kontekście określenia wysokości limitu finansowania w ww. grupie limitowej należy jednak zwrócić uwagę, że pasyreotyd nie ma ustalonego DDD w leczeniu choroby Cushinga, natomiast w leczeniu akromegalii DDD jest określone (1,2 mg). W oparciu o ChPL nie można również określić PDD dla pasyreotydu, gdyż zalecana dawka początkowa wynosząca 10 mg podawane co 4 tygodnie, może być stopniowo zwiększana maksymalnie do dawki 40 mg, w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji. Biorąc jednak pod uwagę,

### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt leczniczy Signifor ma być wydawany pacjentowi bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 6 ust. 8 Ustawy o refundacji – lek, dla którego wydana została decyzja administracyjna o objęciu refundacją w zakresie nadanej kategorii dostępności refundacyjnej: program lekowy, jest wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie.

### Instrument dzielenia ryzyka

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Klasyfikacja wg kodów ICD-10: E24.0 choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego

*Zespół Cushinga to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów w organizmie chorego. Nadmiar hormonu może mieć pochodzenie*

- endogenne – obejmuje wszystkie przypadki nadmiernego wydzielania glikokortykosteroidów przez korę nadnerczy, niezależnie od przyczyny tego zaburzenia. Zaburzenia endogenne dzielą się na: zależne od ACTH (wtórna nadczynność nadnerczy) – wyróżnia się: postać przysadkową (nadmierne wytwarzanie ACTH przez przysadkę) zwaną **chorobą Cushinga**; zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej; zespół ektopowego wydzielania kortykoliberyny; niezależne od ACTH1, stanowiące postać nadnerczową nadczynności (pierwotna nadczynność nadnerczy);
- egzogenne – spowodowane przyjmowaniem leków glikokortykosteroidowych. **Choroba Cushinga** stanowi najczęstszą postać zespołu Cushinga o etiologii endogennej [Gajewski 2012].

Źródło: APD Wnioskodawcy (rozdz. 3.2)

### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

*Charakteryzująca chorobę Cushing hiperkortyzolemia ma istotny wpływ na funkcjonowanie całego organizmu. Nadmiar kortyzolu powoduje wystąpienie zespołu metabolicznego, otyłości, cukrzycy, dyslipidemii, nadciśnienia, miopatii, hirsutyzmu, osteoporozy oraz zaburzeń umysłowych. Zaburzenia te wpływają znacząco na jakość życia i codzienne funkcjonowanie osób chorych [Feelders 2012]. Nieleczona choroba Cushinga niesie ze sobą bardzo wysokie ryzyko zgonu – 50% chorych, którzy nie zostali poddani skutecznej terapii umiera w ciągu 5 lat od diagnozy. Najczęstsze przyczyny zgonów to choroby układu krążenia (udar i zawał serca), nieleczona cukrzyca i trudne do wyleczenia infekcje organizmu [Clayton 2011]. Po dostosowaniu do wieku i płci stosunek śmiertelności chorych z przetrwałą chorobą Cushinga do śmiertelności populacji generalnej wynosi 10,7 (95% CI: 2,3 – 48,6). Do populacji generalnej zalicza się również chorych, u których nastąpiła już remisja choroby [Feelders 2012].*

*Choroby towarzyszące analizowanej jednostce chorobowej mogą utrzymywać się nawet pomimo wdrożenia skutecznej terapii ukierunkowanej na podstawowe zaburzenie, natomiast mogą mieć również charakter nieodwracalny [Huguet 2015].*

*Zaburzenia kardiologiczne są jedną z głównych przyczyn złego rokowania w chorobie Cushinga. Związane są one z nieprawidłowym funkcjonowaniem układu sercowo – naczyniowego oraz ze zmianami w jego strukturze. U chorych na CD obserwuje się podwyższony poziom leptyn, rezystyny i czynników prozapalnych, oraz obniżony poziom greliny, a także zaburzenia w procesach koagulacji oraz fibrynolizy. Zaburzenia kardiologiczne występujące w chorobie Cushinga obejmują również przerost lewej komory serca oraz nieprawidłowości w czynności skurczowej i rozkurczowej serca [Huguet 2015].*

*Jedną z poważniejszych chorób towarzyszących CD jest osteoporoza. Zarówno niewielka, jak i mocno nasiloną hiperkortyzolemia wpływa na stan kośćca, prowadząc do obniżonej aktywności osteoblastów, wzmożonej aktywności osteoklastów oraz zaburzeń we wchłanianiu wapnia. Szacuje się, że osteopenia kręgosłupa oraz*



miednicy występuje u ponad 40% chorych na CD [Huguet 2015], natomiast około 70% chorych na chorobę Cushinga doświadcza złamań kości wynikających z wywołanej nadmiarem kortyzolu osteoporozy [Feelders 2012].

Przewlekły nadmiar kortyzolu wpływa także na obniżenie sprawności działania układu odpornościowego. Chorzy z chorobą Cushinga narażeni są na trudne do wyleczenia infekcje bakteryjne oraz grzybicze [Huguet 2015].

Choroba Cushinga jest silnie powiązana z występowaniem stanów lękowych oraz depresji. Szacuje się, że w populacji chorych na CD depresja występuje 5 razy częściej niż w populacji ogólnej [Feelders 2012]. Chorzy cierpią również na zaburzenia utrudniające normalne funkcjonowanie, takie jak zaburzenia i zmienność nastroju, drażliwość, trudności z koncentracją, obniżone libido oraz bezsenność. Zaburzenia te dotyczą ponad połowy osób chorych na chorobę Cushinga [Starkman 1993].

Wykazano również, że przewlekły nadmiar kortyzolu wpływa na funkcje poznawcze osób chorych. U osób z nieleczoną CD obserwuje się pogorszenie mowy, funkcji wzrokowo – przestrzennych, uczenia się, koncentracji oraz pamięci [Starkman 2001]

Źródło: AKL wnioskodawcy (rozdz. 3.13.3)

### Epidemiologia

Częstość występowania choroby Cushinga w populacji europejskiej szacuje się na 30/ 1 mln, a roczna zapadalność na 2-3/ 1 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).

Źródło: AWA Ketoconazole HRA OT.4330.5.2018

### Leczenie

Podstawową, pierwszoliniową metodą terapii choroby Cushinga jest zabieg chirurgiczny (przezklinowa selektywna adenomektomia przysadki). W przypadku niepowodzenia tej terapii, jako leczenie II linii zaleca się ponowną operację, radioterapię lub obustronną adrenalektomię. W sytuacji niepowodzenia tych działań dopuszcza się zastosowanie takich leków jak metyrapon, kabergolina czy ketokonazol.

Źródło: APD wnioskodawcy, ES 2015

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)  $\geq 18$  r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: E24.0 (Choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego) wynosiła: 360 osób w 2016 r., 400 osób w 2017 r., 440 osób w 2018 r.

Eksperti kliniczni opierając się na danych epidemiologicznych oszacowali populację dorosłych pacjentów z chorobą Cushinga ogółem na 1100-1400 osób. Według stanowiska Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii – prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego, spośród dorosłych pacjentów z chorobą Cushinga u około 25% wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, co w przypadku przyjęcia oszacowanej przez eksperta liczby pacjentów z chorobą Cushinga ogółem, daje około 350 osób. Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński oszacował tę populację na około 400 pacjentów.

Otrzymane dane zostały zebrane w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Wskazanie	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii
Dorośli pacjenci z chorobą Cushinga ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	Trudna do oceny, ale przyjmując 39 przypadków na milion populacji, szacowania ilość chorych w Polsce to ok. 1400 osób	ok. 1100 (30/mln)

Wskazanie	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	0,1-1/100000	80-100 (2-3/mln)
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Trudna do oceny	ok. 30%
Dorośli pacjenci z chorobą Cushinga, u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem	Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 25%	ok. 400 (20% brak remisji po operacji, +20% nawroty)
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Trudna do oceny	ok. 70-80%

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- 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, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnoswiatowych i amerykańskich towarzystw naukowych:

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 6-7.09.2019 r. Uwzględniono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono cztery opracowania rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia zespołu Cushinga. Amerykańskie wytyczne ES 2015 jako leczenie farmakologiczne wpływające bezpośrednio na czynność wydzielniczą guza przysadki u pacjentów z chorobą Cushinga (CD), u których wykonanie zabiegu operacyjnego nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, zalecają kabergolinę i pasyreotyd. Wytyczne NCCN 2019.1 w zakresie postępowania z łagodnymi guzami zalecają postępowanie zgodnie z wytycznymi ES 2015. Europejskie wytyczne ERCUSYN 2018 wymieniają te terapie jako będące jeszcze w fazie badań. Według europejskich wytycznych ESE pasyreotyd jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu choroby Cushinga ukierunkowanym na czynność wydzielniczą guza przysadki. W amerykańskich wytycznych ES 2015 zwrócono uwagę na ryzyko wystąpienia hiperglikemii u pacjentów przyjmujących pasyreotyd.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej leczenia zespołu Cushinga

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2019.1 (USA)</b>  <b>Konflikt interesów:</b>            Część autorów zgłosiła konflikt interesów (https://www.nccn.org/docs/condocs/guidelinepanellisting.aspx)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia guzów neuroendokrynnych i guzów nadnerczy (2A)</u>  <u>Zespół Cushinga</u>            Przy pojawiających się łagodnych zmianach należy stosować zalecenia ES 2015 (Nieman 2015) [zalecenia ES 2015 przedstawiono poniżej – przyp. analityka].            W przypadku guza &lt;4cm należy przeprowadzić adrenalektomię ze względu na podejrzenie raka.            W przypadku guza &gt;4 cm należy wykonać badania w kierunku obecności przerzutów. Przy braku należy wykonać adrenalektomię, w przypadku występowania przerzutów należy postępować jak przy nowotworach kory nadnerczy.  <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: 2A - rekomendacja oparta o słabej jakości dowody naukowe, konsensus NCCN, że dane postępowanie jest właściwe.</i></p>
<p><b>ES 2015 (USA)</b>  <b>Konflikt interesów:</b>            Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia zespołu Cushinga</u>  <u>Leczenie drugiej linii:</u>            U pacjentów z ACTH-zależnym zespołem Cushinga, u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, sugeruje się podejmowanie decyzji odnośnie dalszego leczenia wspólnie z pacjentem, ze względu na to, że dostępne jest kilka opcji terapeutycznych leczenia drugiej linii (powtórny zabieg chirurgiczny, radioterapia, farmakoterapia, obustronna adrenalektomia) (2 ⊕⊕○○)  <u>Farmakoterapia:</u>            Rekomenduje się zastosowanie inhibitorów steroidogenezy w następujących sytuacjach: leczenie drugiej linii po leczeniu chirurgicznym z dostępu przez zatokę klinową z lub bez radioterapią/radiocirurgią; jako podstawowe leczenie ektopowego ACTH-zależnego zespołu Cushinga (EAS) u pacjentów z ukrytym lub przerzutowym EAS; oraz jako leczenie wspomagające w celu zmniejszenia poziomu kortyzolu w raku nadnerczy (1 ⊕⊕⊕○).            Sugeruje się leczenie farmakologiczne ukierunkowane na guza przysadki u pacjentów z chorobą Cushinga (CD), u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (2 ⊕⊕⊕○).            Sugeruje się leczenie farmakologiczne antagonistami glikokortykoidów u pacjentów z chorobą Cushinga (CD) z cukrzycą lub nietolerancją glukozy, u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (2 ⊕⊕⊕○).  <u>Leczenie farmakologiczne ukierunkowane na guza przysadki:</u>            Kabergolina i <b>pazyreotydy</b> działają bezpośrednio na guzy kortykotropowe hamując produkcję ACTH.            Przed rozpoczęciem leczenia <b>pazyreotydem</b> należy wyrównać hipokaliemię i hipomagnezmię i przeprowadzić podstawowe testy wątrobowe, badanie poziomu hormonów tarczycy, IGF-1, glukozy na czczo/hemoglobiny glikowanej, USG pęcherzyka żółciowego, EKG pod względem prawidłowej wartości wydłużenia odstępu QT i występowania bradykardii. Należy monitorować zmiany w tym zakresie w trakcie leczenia pazyreotydem – przynajmniej 3-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia i po każdym zwiększeniu dawki. Ze względu na ryzyko hiperglikemii, należy monitorować poposiłkowy poziom glukozy i rekomenduje się przyjmowanie <b>pazyreotydu</b> po posiłkach i przestrzeganie diety cukrzycowej.            Siła rekomendacji – użyto określenia „rekomenduje się” oraz przypisano liczbę „1”, przy rekomendacjach o słabej sile dowodów użyto określenia „sugeruje się” oraz przypisano im liczbę „2”.  <i>Jakość dowodów: bardzo niską jakością oznaczono jako jeden przekreślony okrąg, niską jakością określono jako 2 przekreślone okręgi, umiarkowaną jakością określono jako 3 przekreślone okręgi oraz wysoką jakością dowodów określono jako 4 przekreślone okręgi.</i></p>
<p><b>ERCUSYN 2018 (Europa)</b>  <b>Konflikt interesów:</b>            brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące optymalnej diagnozy i leczenia zespołu Cushinga</u>            Leczeniem z wyboru zespołu Cushinga zależnego od przysadki jest operacyjne usunięcie guza przysadki. W przypadku wystąpienia pooperacyjnej hiperkortyzolemii należy rozpocząć leczenie substytucyjne hydrokortyzonem, aż do przywrócenia funkcji osi przysadka–nadnercza. Po niepowodzeniu leczenia operacyjnego w drugiej linii leczenia można zastosować radioterapię.            Farmakoterapia przy pomocy inhibitorów steroidogenezy nadnerczowej (metyrapon, ketokonazol) może być stosowana w okresie przedoperacyjnym w celu opanowania objawów hiperkortyzolemii i jej szkodliwych skutków, a także być może zmniejszeniu powikłań pooperacyjnych. Farmakoterapia może być stosowana w przypadkach, w których oczekuje się na efekty radioterapii. Leczenie farmakologiczne należy również zastosować u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia było nieskuteczne, zanim zostanie przeprowadzona obustronna adrenalektomia.            Skuteczność i bezpieczeństwo terapii farmakologicznych ukierunkowanych na czynność wydzielniczą guza przysadki, takich jak kabergolina i <b>SOM230 [pazyreotydy]</b> u pacjentów z gruczolakami przysadki wydzielającymi ACTH pozostaje obecnie w sferze badań.            Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>
<p><b>ESE 2018</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku agresywnych guzów przysadki i raków</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
(Europa) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	<p>Leczenie farmakologiczne:</p> <p>Zalecane jest standardowe leczenie maksymalnie tolerowanymi dawkami w celu kontroli wzrostu guza – zgodnie z aktualnymi wytycznymi (++)</p> <p>Choroba Cushinga</p> <p>Guzy kortykotropowe wykazujące ekspresję receptora SST5 i rzadziej – SSTR2 i receptorów dopaminy. Obecnie <b>pazyreotydy</b> jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu choroby Cushinga ukierunkowanym na czynności wydzielnicze guza przysadki. W badaniu obejmującym 162 pacjentów, pazyreotydy prowadził do normalizacji UFC u 26% pacjentów. Dane dotyczące wpływu na rozmiar guza są ograniczone (Colao 2012). W przypadku agonistów dopaminy nie potwierdzono jakiegokolwiek efektu na kortykotropowy wzrost guza (Burman 2016).</p> <p>Jakość dowodów naukowych: +ooo - bardzo niska, ++oo – niska, +++o – umiarkowana, ++++ - silna.</p> <p>Siła rekomendacji: nie podano</p>

ERCUSYN 2018 – European Registry on Cushing's Syndrome; ES – Endocrine Society; ESE – European Society of Endocrinology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network, UFC - wolny kortyzol w moczu (urinary free cortisol)

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie 2 ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Leczenie operacyjne, ketokonazol, metyrapon, kabergolina, pasyreotydy, radioterapia</i>	<i>Przezklinowa resekcja gruczołaka, radioterapia/radiochirurgia, obustronna adrenalektomia, brak aktywnego leczenia, farmakoterapia: ketokonazol, metyrapon, mitotan, etomidat, kabergolina, bromokryptyna, mifepristan</i>
Technologia najtańsza	<i>ketokonazol</i>	-
Technologia najskuteczniejsza	<i>leczenie operacyjne</i>	<i>Przezklinowa resekcja gruczołaka</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Najskuteczniejszą metodą leczenia jest doszczętny zabieg operacyjny; w wytycznych rekomenduje się ketokonazol, pasyreotydy, metyrapon i kabergolinę, aczkolwiek żaden z tych leków nie jest skuteczny u wszystkich chorych i wybór leku powinien być indywidualny u każdego chorego. Ponadto dostęp do niektórych leków w Polsce jest ograniczony (metyrapon), a np. kabergolina nie jest refundowana</i>	<i>- leczenie farmakologiczne – brak refundacji i dostępności wielu leków, niska skuteczność np.: agonistów dopaminy, - wysoka częstość nawrotów choroby po operacji, - u części pacjentów brak remisji choroby po zabiegu, - powikłania radioterapii: niedoczynność (przypadki &gt;50%), możliwość popromiennej martwicy mózgu (rzadko), - adrenalektomia – okaleczająca, inwazyjna metoda oraz konieczność stałego leczenia substytucyjnego</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Większa dostępność do skutecznych, refundowanych leków</i>	<i>Refundacja leczenia farmakologicznego lub programy lekowe</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Mała dostępność do ośrodków i wykwalifikowanych specjalistów kwalifikujących do ocenianej technologii</i>	<i>- ograniczona skuteczność szacowana na ok. 40% pacjentów leczonych, - skutki uboczne leczenia: wystąpienie hiperglikemii/cukrzycy lub pogorszenie kontroli cukrzycy – wymagające intensyfikacji leczenia hipoglikemizującego</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Niewłaściwa kwalifikacja chorych do programu wynikająca z dopuszczenia do kwalifikacji ośrodków o niższym stopniu referencyjności (mniejsze doświadczenie)</i>	-


Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii
<b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	<i>Chorzy z nieoperacyjnym guzem przysadki wydzielającym ACTH/niedoszczętnie zoperowani, u których stwierdzono ekspresję receptorów somatostatynowych, w tym SSTR5, a także do SSTR2, SSTR3 i SSTR1. Lek ten hamuje wydzielanie ACTH (zmniejsza hiperkortyzolemię), a ponadto pozwala na redukcję wielkości guza.</i>	<i>Pacjenci nie wyleczeni po operacji lub z nawrotem choroby, u których nie można w badaniach obrazowych zlokalizować zmiany ogniskowej (nie są kandydatami do radioterapii)</i>
<b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</b>	<i>Gdy nie stwierdzono ekspresji odpowiednich receptorów somatostatynowych</i>	<i>Nie można na obecnym etapie wiedzy określić subpopulacji, która nie odpowie na leczenie</i>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 65), we wskazaniu choroba Cushinga obecnie żadne produkty lecznicze nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ketokonazol kabergolina metyrapon.	 <p><i>Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne źródła danych należy uznać wybór powyższych komparatorów jako uzasadniony z punktu widzenia Wytycznych AOTMiT oraz Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań. Wybrane technologie opcjonalne, mimo braku refundacji na polskim rynku, stanowią obecnie standard postępowania w leczeniu choroby Cushinga we wnioskowanym wskazaniu, pozostając jednocześnie w zgodzie z międzynarodowymi wytycznymi leczenia choroby Cushinga. Należy mieć jednak na uwadze znaczące ograniczenia w dostępie do farmakoterapii we wnioskowanym wskazaniu w Polsce, co powoduje istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej (unmet need) i w konsekwencji implikuje potrzebę wprowadzenia do praktyki klinicznej kolejnych opcji terapeutycznych. (APD s. 50-51)</i></p>	Według analityków Agencji jednym z komparatorów powinien być również brak aktywnego leczenia (leczenie wspomagające, BSC). Komparator ten nie został uwzględniony w APD wnioskodawcy. Niemniej jednak wnioskodawca przeprowadził dodatkowe wyszukiwanie dowodów dotyczących braku aktywnego leczenia/naturalnego przebiegu choroby, przedstawione w rozdz. 3.13.1 AKL.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, akromegalia	-
<b>Interwencja</b>	Pasyreotyd (PAS) w postaci roztworu do wstrzykiwań, podawany we wstrzyknięciu domięśniowym (i.m.). Zalecana dawka początkowa w leczeniu choroby Cushinga wynosi 10 mg pasyreotydu podawana w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym, co 4 tygodnie. Dawkę można stopniowo dostosować co 2 do 4 miesięcy, w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji. Maksymalna dawka produktu leczniczego Signifor w chorobie Cushinga wynosi 40 mg, co 4 tygodnie.	Inna niż wymieniona, np. pasyreotyd podawany we wstrzyknięciu podskórnym (s.c.)	-
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ketokonazol (zalecana dawka podczas rozpoczynania leczenia u dorosłych to 400-600 mg/dobę przyjmowane p.o., w dwóch lub trzech podzielonych dawkach. Dawkę tę można szybko zwiększyć do 800-1200 mg/dobę, podawanych w dwóch lub trzech dawkach podzielonych;</li> <li>metyrapon (zalecana dawka wynosi od 250 do 1000 mg/dobę zależnie od nasilenia hiperkortyzolizmu i przyczyny zespołu Cushinga; możliwe jest rozpoczęcie terapii od 750 mg/dobę, a u chorych z ciężkim nasileniem objawów choroby nawet od 1500 mg/dobę. Dawka podtrzymująca waha się od 500 do 6000 mg/dobę. Dawkę należy podawać w trzech lub czterech dawkach podzielonych;</li> <li>kabergolina (zgodnie z wytycznymi ES 2015 dawka dobową u chorych z zespołem Cushinga jest wyższa niż w przypadku wskazania rejestracyjnego – hiperprolaktynemii i wynosi do 7 mg).</li> </ul> <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>	Niezgodny z kryteriami włączenia	Według analityków Agencji jednym z komparatorów powinien być również brak aktywnego leczenia (leczenie wspomagające, BSC). Komparator ten nie został uwzględniony w niniejszych kryteriach włączenia do przeglądu. Niemniej jednak wnioskodawca przeprowadził dodatkowe wyszukiwanie dowodów dotyczących braku aktywnego leczenia/naturalnego przebiegu choroby, przedstawione w rozdz. 3.13.1 AKL
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: jakość życia; stężenie mUFC; stężenie ACTH; stężenie kortyzolu; objawy kliniczne CD; objętość guza przysadki; profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi	-
<b>Typ badań</b>	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ) Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie Publikacje pełnotekstowe Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	

ACTH – Kortykotropina, hormon peptydowy przysadki mózgowej (adrenocorticotropic hormone); CD – choroba Cushinga; mUFC - średni poziom wolnego kortyzolu w moczu (mean urinary free cortisol)

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 14.03.2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 9.10.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego badanie Fleseriu 2019 – przedstawiające wyniki z otwartej przedłużonej fazy badania NCT01374906 (opisanego w publikacji Lacroix 2018 włączonej do przeglądu wnioskodawcy). W AKL wnioskodawcy wyniki dotyczące tej fazy badania zostały przedstawione w oparciu o dokument EMA 2017.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją Lacroix 2018, w którym pacjenci otrzymywali pasyreotyd w dawce 10 mg i 30 mg (podanie domięśniowe).

Ponadto do przeglądu wnioskodawcy włączono cztery badania obserwacyjne dotyczące kebergoliny: Ferriere 2017, Godbout 2010, Vilar 2010, Pivonello 2009 (szczegółowy opis w rozdziale 7.4.2 AKL wnioskodawcy) i trzy badania obserwacyjne dotyczące ketokonazolu: Castinetti 2008, Castinetti 2014 i Esponosa des los Monteros 2017 (szczegółowy opis w rozdziale 7.4.3 AKL wnioskodawcy). Nie odnaleziono badań dla metyraponu ani dla braku aktywnego leczenia spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Przebieg naturalny choroby opisano „na podstawie literatury medycznej”.

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

Tabela 11. Skrótna charakterystyka badań dotyczących pasyreotydu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Lacroix 2018</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Novartis Pharma AG	Badanie randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III <u>Interwencja badana:</u> PAS domięśniowo w dawce 10 mg, co 28 dni, przez okres 12 miesięcy, podawany przez personel badawczy.	<u>Kryteria włączenia*:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek ≥18. r.ż.;</li> <li>• potwierdzona diagnoza przetrwałej, nawracającej CD lub choroby de novo (w przypadku chorych niebędących kandydatami do leczenia chirurgicznego);</li> <li>• stężenie mUFC wynoszące 1,5-5,0 x GGN (mUFC obliczone na podstawie trzech 24-godzinnych próbek pobranych w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania);</li> <li>• stężenie ACTH oznaczane rano w osoczu w zakresie normy lub większym niż norma;</li> </ul>	<u>Punkty końcowe</u> jakość życia; stężenie mUFC; stężenie ACTH; stężenie kortyzolu; objawy kliniczne CD; objętość guza przysadki; profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Interwencja kontrolna: PAS domięśniowo w dawce 30 mg, co 28 dni, przez okres 12 miesięcy, podawany przez personel badawczy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzone przysadkowe pochodzenie zespołu Cushinga, definiowane jako:</li> <li>• potwierdzona w rezonansie magnetycznym obecność gruczolaka przysadki o średnicy &gt;6 mm, z pozytywnym wynikiem testu dynamicznego (np. test z zastosowaniem CRH lub wysokich dawek deksametazonu) lub;</li> <li>• gradient stężeń uzyskany podczas cewnikowania zatok skalistych dolnych (ang. inferior petrosal sinus sampling) wynoszący <math>\geq 3</math> po stymulacji CRH/desmopresyną lub <math>\geq 2</math>, stwierdzony na początku badania, w przypadku chorych z gruczolakiem przysadki o średnicy <math>\leq 6</math> mm lub;</li> <li>• histopatologicznie potwierdzona obecność gruczolaka wydzielającego adrenokortykotropinę (w przypadku chorych po uprzednim chirurgicznym leczeniu przysadki);</li> <li>• potwierdzone wykluczenie choroby pseudo-Cushing'a;</li> <li>• stan sprawności określony na podstawie skali sprawności Karnofsky'ego wynoszący co najmniej 60;</li> <li>• zakończenie odpowiednich okresów wymywania w przypadku chorych po przebytej terapii z powodu choroby Cushinga.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> PAS 10 mg: 74 PAS 30 mg: 76</p>	

\* kryteria wykluczenia przedstawiono w rozdz. 7.4.1 AKL wnioskodawcy

ACTH – Kortykotropina, hormon peptydowy przysadki mózgowej (adrenocorticotrophic hormone); CD – choroba Cushinga; mUFC - średni poziom wolnego kortyzolu w moczu (mean urinary free cortisol); PAS - pasyreotyd

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania RCT znajduje się w rozdziale 7.4.1 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań dotyczących kabergoliny włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Ferriere 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak	<p>Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe</p> <p><u>Interwencja badana:</u> Kabergolina w monoterapii – dawka początkowa mediana 1,0 mg/tydz. (zakres: 0,5-6,0 mg/tydz.); w fazie podtrzymania mediana dawki 2,3 mg/tydz. (zakres: 0,5-6,0).</p> <p>Kabergolina w ramach terapii skojarzonej.</p> <p>Spośród 62 chorych 9 było leczonych kabergoliną skojarzoną z inhibitorami steroidogenezy.</p> <p>Maksymalna tygodniowa dawka kabergoliny: 1,0 mg/tydz. (zakres: 0,5-3,5), w tym 8 chorych stosowało dawkę &lt;2,0 mg/tydz. i 1 chory dawkę równą 3,5 mg/tydz.</p> <p>Podczas trwania badania 7 chorych z tej podgrupy było leczonych kabergoliną w skojarzeniu z ketokonazolem w dawce 600-1200 mg/dzień, pozostałych 2 chorych było leczonych kabergoliną w skojarzeniu z metyraponem w dawce 3750-6000 mg/dzień.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 7 mies. (zakres 1-105 mies.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywna choroba Cushinga związana ze zwiększonym stężeniem wolnego kortyzolu w moczu (ang. urinary free cortisol, UFC);</li> <li>• kortykotropinowy gruczolak przysadki wykryty w pooperacyjnym badaniu histologicznym lub jednoznaczny gradient stężenia kortykotropiny w badaniu cewnikowania zatok skalistych (IPSS, ang. inferior petrosal sinus sampling) lub jednoznaczne stwierdzenie obecności guza przysadki na podstawie rezonansu magnetycznego (MRI, ang. magnetic resonance imaging) związane z pozytywną odpowiedzią na kortykoliberynę (CRH, ang. corticotropin-releasing hormone) oraz wysoką dawkę deksametazonu;</li> <li>• stosowanie kabergoliny przez co najmniej 1 miesiąc zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 62</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie mUFC <math>\leq</math> GGN (całkowita odpowiedź)</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie stężenia UFC bez jego normalizacji (częściowa odpowiedź na leczenie)</li> <li>• stężenie mUFC &gt; GGN (brak odpowiedzi na leczenie)</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Godbout 2010</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak	Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe <u>Interwencja badana:</u> Kabergolina – dawka początkowa w zakresie 0,5-1,0 mg/tydz., stopniowe zwiększanie dawki o 0,5 lub 1,0 mg/tydz. co 1-2 miesiące do momentu osiągnięcia przez chorego utrzymującego się unormowania stężenia UFC; maksymalna dawka: 6 mg/tydz. <u>Okres obserwacji:</u> 6 m-cy	<u>Kryteria włączenia**:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>stwierdzona choroba Cushinga na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> <li>podwyższonego dobowego stężenia UFC z nieprawidłowym stężeniem ACTH w osoczu;</li> <li>nieprawidłowego wyniku testu hamowania małą lub/i dużą dawką deksametazonu oraz</li> </ul> </li> <li>stwierdzenie przysadkowego pochodzenia podwyższonego stężenia ACTH w badaniu cewnikowania zatok skalistych lub obecności gruczolaka przysadkowego w badaniu MRI.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 30	<u>Punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź)</li> </ul>
<b>Vilar 2010</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd	Badanie prospektywne. <u>Interwencja badana:</u> Kabergolina – dawka początkowa 1,0 mg/tydz. (po 0,5 mg 2 x w tyg.); W pierwszych 6 miesiącach 12 chorym stopniowo zwiększano dawkę o 1 mg co miesiąc do czasu normalizacji stężenia UFC lub osiągnięcia maksymalnej dawki 3 mg/tydz. (po 1,5 mg 2 x w tyg.). Następnie 9 (75,0%) chorym, u których nie osiągnięto normalizacji stężenia UFC podawano przez kolejne 6 miesięcy kabergolinę w dawce 3,0 mg/tydz. równoległe z ketokonazolem w dawce początkowej 100 mg/dzień stopniowo zwiększanej o 100 mg co miesiąc do osiągnięcia normalizacji stężenia UFC lub do maksymalnej dawki 400 mg/dzień (po 200 mg 2 x dziennie). Średnia dawka ketokonazolu wynosiła 325 mg/dzień. <u>Okres obserwacji:</u> 6 m-cy	<u>Kryteria włączenia**:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>stwierdzona obecność przetrwałej choroby Cushinga po wcześniejszym przebiegu leczenia chirurgicznego;</li> <li>UFC ≥1,5 x GGN.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 12	<u>Punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź)</li> </ul>
<b>Pivonello 2009</b> <u>Źródło finansowania:</u> Włochy Urząd Leków	Badanie prospektywne. <u>Interwencja badana:</u> Kabergolina – dawka początkowa 1,0 mg/tydz. (po 0,5 mg 2 x w tyg.); stopniowe zwiększanie dawki o 1 mg co miesiąc do czasu normalizacji stężenia UFC lub osiągnięcia maksymalnej dawki 7 mg/tydz. (1 mg/dzień). <u>Okres obserwacji:</u> 24 m-ce	<u>Kryteria włączenia**:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>obecność przetrwałej choroby Cushinga po przebytej operacji stwierdzona na podstawie: dokumentacji badania histologicznego i immunohistochemicznego wskazującej na obecność zmian chorobowych (gruczolak lub hyperplazja) przysadki o podłożu kortykotropinowym lub obecności przedoperacyjnych objawów klinicznych profilu hormonalnego oraz guza przysadki lub zwiększone stężenie UFC;</li> <li>UFC ≥1,5 x GGN.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 20	<u>Punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź)</li> </ul>

\* kryteria wykluczenia: stosowanie mitotanu

\*\* kryteria wykluczenia: bd

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań obserwacyjnych dotyczących kabergoliny znajduje się w rozdziale 7.4.2 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań dotyczących ketokonazolu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Espinosa-de-los-Monteros 2017</b>	Badanie retrospektywne <u>Interwencja badana:</u> Ketokonazol	<u>Kryteria włączenia*:</u> Chorzy z endogennym zespołem Cushinga stwierdzonym na podstawie obecności	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Dawkę początkową ketokonazolu u 13 chorych wynosiła 400 mg/dzień, a 2 chorych rozpoczęło leczenie ketokonazolem od dawki 600 mg/dzień.</p> <p>Dawkę początkową zwiększono do 600 mg/dzień u 6 (7,1%) chorych oraz do 800 mg/dzień u 2 (2,4%) chorych.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> W podgrupie 13 chorych stosujących KET w drugiej linii leczenia mediana czasu trwania terapii wynosiła 26 miesięcy (zakres:7; 47).</p>	<p>gruczolaka kortykotropowego wykrytego w badaniu immunohistochemicznym (nieprawidłowe stężenie ACTH w osoczu) i/lub obecnością we wczesnym okresie przedoperacyjnym klinicznych i biochemicznych objawów hiperkortyzolizmu potwierdzonego: podwyższonym dobowym stężeniem UFC wraz z brakiem hamowania stężenia kortyzolu w surowicy krwi do wartości &lt;1,8 µg/dl po przyjęciu 1 mg dekametosanu noc przed pomiarem.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 84</p>	
<p><b>Castinetti 2008</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Badanie retrospektywne <u>Interwencja badana:</u> Ketokonazol w dawce początkowej: 200-400 mg/dzień. W przypadku konieczności zwiększenia dawki (zgodnie z odpowiedzią na leczenie). Dokonywano tego według następującego schematu: zwiększenie o 200 mg/dzień co 10-15 dni. Maksymalna dawka ketokonazolu: 1200 mg/dzień.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Średni czas obserwacji: 23 miesiące (zakres: 6-72). Średni czas trwania terapii w podgrupie chorych po zabiegu chirurgicznym wynosił 22,9 miesiące (zakres od 3 do 72 miesięcy).</p>	<p><u>Kryteria włączenia*:</u> Chorzy ze stwierdzoną chorobą Cushinga na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecności objawów klinicznych odpowiadających chorobie;</li> <li>• zwiększonego dobowego stężenia UFC (średnia z trzech pobranych próbek);</li> <li>• zwiększonego stężenia kortyzolu i ACTH w surowicy krwi z równoczesnym brakiem odpowiedzi w teście hamowania małą dawką deksametazonu (2 mg/dzień stosowany przez 2 dni);</li> <li>• prawidłowego wyniku testu hamowania dużą dawką deksametazonu (8 mg/dzień podawany przez 2 dni).</li> </ul> <p>W przypadku braku widocznych zmian nowotworowych przysadki w badaniu MRI wykonywano badanie cewn kowania zatok skalistych.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 38</p>	<p>Stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź)</p>
<p><b>Castinetti 2014</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Badanie retrospektywne <u>Interwencja badana:</u> <u>Ketokonazol</u> Jako leczenie pierwszego lub drugiego wyboru: spośród 200 chorych 160 (80%) chorych stosowało ketokonazol, w tym 32 (20,0%) jako leczenie pierwszego wyboru z powodu przeciwwskazań lub braku zgody na leczenie operacyjne, 93 (58,1%) jako leczenie drugiego wyboru po nieskutecznej operacji i 35 (21,9%) chorych w celu zmniejszenia hipersekrecji w oczekiwaniu na operację.</p> <p>Średnia dawka początkowa: 542,7 (SD: 198,7) mg/dzień. Średni czas leczenia: 24,8 (SD: 33,6) miesiące. Średnia dawka końcowa: 779,5 (SD: 292,2) mg/dzień.</p> <p>Długookresowe leczenie ketokonazolem: spośród ww. 160 chorych 51 (31,9%) chorych było leczonych ketokonazolem &gt; 24 miesiące. Średni czas leczenia: 108,5 (SD: 244,4) miesiąca.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Średni czas trwania terapii wynosił 24,8 miesiące (SD: 33,6; zakres: 0,2-135) miesiące.</p>	<p><u>Kryteria włączenia*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy ze stwierdzoną chorobą Cushinga na podstawie wytycznych .</li> <li>• Chorzy, których diagnoza została potwierdzona w badaniu cewnikowania zatok skalistych z użyciem kortykol beryny lub w teście z desmopresyną, w przypadku braku widocznych zmian nowotworowych przysadki w badaniu MRI.</li> </ul> <p>• <u>Liczba pacjentów:</u> 200</p>	<p>Stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź) ≥50% zmniejszenie stężenia UFC bez jego normalizacji (częściowa odpowiedź na leczenie)</p>

\* kryteria wykluczenia: bd

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań obserwacyjnych dotyczących ketokonazolu znajduje się w rozdziale 7.4.3 AKL wnioskodawcy

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

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania RCT metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (bias), przedstawioną w tabeli poniżej. Ocena badania przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

**Tabela 14. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane**

Obszar	Lacroix 2018
Proces randomizacji	N
Ukrycie kodu alokacji	N
Zaślepienie pacjentów i personelu	N
Zaślepienie oceny wyników: skuteczność/bezpieczeństwo	NJ
Kompletność danych	N
Selektywne raportowanie wyników	N
Inne	N

N – niskie ryzyko, NJ – niejasne ryzyko, W – wysokie ryzyko

Badania obserwacyjne dotyczące kabergoliny oceniono wg skali NICE: Ferriere 2017 i Godbout 2010 na 7 pkt, Vilar 2010 i Pivonello 2009 na 6 pkt.

Badania obserwacyjne dotyczące ketokonazolu oceniono wg skali NICE: Espinosa-de-los-Monteros 2017 i Castinetti 2008 na 6 pkt, Castinetti 2014 na 7 pkt.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (s. 144 AKL):

1. *Brak grupy kontrolnej w badaniu Lacroix 2018 uniemożliwiający wykonanie zarówno porównania bezpośredniego, jak i pośredniego (poprzez wspólną grupę referencyjną);*

##### Komentarz analityka Agencji:

Badanie Lacroix 2018 miało grupę kontrolną, z tym że było to badania porównujące dwie różne dawki pazyreotydu.

2. *Brak opisu metody zaślepienia w badaniu Lacroix 2018 (opis ograniczono wyłącznie do wskazania kto był zaślepiony);*
3. *Wykluczenie z badania chorych z mUCF>5xGGN: brak informacji o skuteczności pazyreotydu w leczeniu tej grupy chorych (założone kryteria wykluczania);*
4. *Część wyników w analizie przedstawiona jako wyniki post-hoc;*
5. *Ograniczona liczba chorych powyżej 65 r.ż. uczestnicząca w badaniu Lacroix 2018;*
6. *Ryzyko przeszacowania oznaczeń stężeń IGD-1 ze względu na brak spełnienia aktualnych standardów WHO dotyczących kalibracji aparatu stosowanego do wykonania pomiaru IGF-1 (Immulite® 2000);*

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

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (s. 144 AKL)::

1. *Wnioskowanie na temat porównania interwencji badanej względem ketokonazolu i kabergoliny obarczone wysokim ryzykiem niepewności ze względu na fakt, iż zostało przeprowadzone wyłącznie poprzez jakościowe zestawienie wyników. Zestawienie to pomimo uwzględnienia najlepszych aktualnie dostępnych dowodów naukowych zostało opracowane na podstawie badania randomizowanego (PAS) oraz badań obserwacyjnych dla komparatorów i ma charakter wyłącznie jakościowy;*
2. *Okresy obserwacji w badaniach dla ketokonazolu zostały przedstawione jako średnie/mediany a część chorych była poddana tej terapii znacznie dłużej, przez co wnioski mogą być obarczone znacznym ryzykiem przeszacowania wielkości efektu zdrowotnego uzyskanego w tej grupie osób;*

3. *Istnienie rozbieżności w zakresie charakterystyk demograficznych populacji chorych uczestniczących w badaniu dla PAS względem uczestników badań dla komparatorów;*
4. *Znaczące ryzyko przeszacowania wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie w badaniach dotyczących komparatorów wynikające z różnic w sposobie raportowania danych w badaniu dla PAS względem badań dla komparatorów;*
5. *Istotne ryzyko niedoszacowania częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla kabergoliny wynikające ze znacznie mniej rygorystycznych procedur raportowania w badaniach obserwacyjnych względem badań eksperymentalnych.*

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Przedstawione w analizie wnioski dotyczące różnic w profilu bezpieczeństwa pasyreotydu i wybranych komparatorów są niepełne:
  - a) całkowicie pominięto bezpieczeństwo ketokonazolu, jako powód podając, że „bezpieczeństwo raportowane było w znacznie dłuższych okresach obserwacji lub dla znacznie szerszych populacji niż analizowana” (AKL s. 97), co zdaniem analityków Agencji nie jest wystarczającym powodem, aby całkowicie odstąpić od przedstawienia bezpieczeństwa ketokonazolu.
  - b) przy zestawieniu wyników bezpieczeństwa dla pasyreotydu i kabergoliny pominięto kwestię hiperglikemii, która w badaniu Lacroix 2018 wystąpiła u blisko połowy pacjentów przyjmujących pasyreotyd. Hiperglikemia nie znalazła się w zestawieniu zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w badaniach obserwacyjnych u pacjentów przyjmujących kabergolinę, co pozwala przypuszczać, że dotyczy niewielkiego odsetka pacjentów.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Zestawienie wyników dla pasyreotydu i aktywnych komparatorów

Tabela 15. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia mUFC

Punkt końcowy	Badanie	OBS [m-ce]	Podgrupa	Interwencja	PAS	
					n (%)	N
Stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki (całkowita odpowiedź)	Lacroix 2018	7	Ogółem*	PAS 10 mg	31 (41,9)**	74
				PAS 30 mg	31 (40,8)***	76
	Lacroix 2018 (EMA 2017)		Ogółem <sup>^^^</sup>	PAS 10 mg + PAS 30 mg	60 (40,0)	150
Stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź)	Godbout 2010	6	Ogółem	KAB	11 (36,6)	30
	Vilar 2010	6	Ogółem (zakres dawki KAB 2,0-3,0 mg/tydz.)	KAB	3 (25,0)	12
Stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki (całkowita odpowiedź)	Lacroix 2018	12	Ogółem <sup>^^^</sup>	PAS 10 mg	26 (35,1)	74
				PAS 30 mg	19 (25,0)	76
Stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź)	Pivonello 2009	12	Ogółem	KAB	10 (50,0)	20
	Ferriere 2017	12	Ogółem	KAB	21 (39,6) <sup>&amp;&amp;</sup>	53
Stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki (całkowita odpowiedź)	Lacroix 2018	7	Stężenie mUFC 1,5 do <2 x GGN w badaniu przesiewowym	PAS 10 mg	13 (52,0)	25
				PAS 30 mg	13 (52,0)	25
			Stężenie mUFC 2 do <5 x GGN w badaniu przesiewowym	PAS 10 mg	18 (36,7)	49
				PAS 30 mg	18 (35,3)	51
			Kobiety	PAS 10 mg	22 (37,9)	58
				PAS 30 mg	27 (45,0)	60
Mężczyźni	PAS 10 mg	9 (56,3)	16			

Punkt końcowy	Badanie	OBS [m-ce]	Podgrupa	Interwencja	PAS				
					n (%)	N			
			Mikrogruczolak	PAS 30 mg	4 (25,0)	16			
				PAS 10 mg	9 (26,5)	34			
			Makrogruczolak	PAS 30 mg	15 (44,1)	34			
				PAS 10 mg	12 (60,0)	20			
			Brak wcześniejszego leczenia operacyjnego <sup>#</sup>	PAS 30 mg	12 (41,1)	29			
				PAS 10 mg	5 (13,3)	15			
			Wcześniejsze leczenie operacyjne <sup>#</sup>	PAS 30 mg	6 (60,0)	12			
				PAS 10 mg	26 (44,1)	59			
			Chorzy, u których zwiększono dawkę leku w 4. mies.	PAS 30 mg	25 (39,1)	64			
				PAS 10 mg	10 (32,3)	31			
							PAS 30 mg	7 (25,0)	28
							PAS 10 mg	6 (35,3)	17
	Lacroix 2018 (EMA 2017)			Chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie do 4. mies.	u których zwiększono dawkę	PAS 30 mg	2 (16,7)	12	
					u których nie zwiększono dawki	PAS 10 mg	1 (10,0)	10	
		Lacroix 2018		Stężenie mUFC ≤ GGN na początku badania	PAS 30 mg	1 (9,1)	11		
					PAS 10 mg	4 (80,0)	5		
					PAS 30 mg	3 (50,0)	6		
					PAS 10 mg	20 (64,5)	31		
			12	Chorzy z całkowitą odpowiedzią na leczenie w 7. mies.	PAS 30 mg	15 (48,4)	31		
					PAS 10 mg	6 (14,0)	43		
				PAS 30 mg	4 (8,9)	45			
				PAS 10 mg	32 (29,1)	110			
Lacroix 2018 (EMA 2017)		18	Ogółem <sup>^^^</sup>	PAS 10 mg + PAS 30 mg	23 (23,2)	99			
		24							
Stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź)	Pivonello 2009	24	Ogółem	KAB	8 (40,0)	20			
Stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź)	Castinetti 2008	22,9 (średni czas)	Ogółem	KET	10 (58,8)	17			
	Castinetti 2014	24,8. (średni czas)	Ogółem	KET	78 (49,4)	158			
	Espinoza-de-los-Monteros 2017	26 (mediana)	Ogółem	KET	14 (93,3)	15			
Stężenie mUFC ≤ GGN bez wcześniejszego zwiększenia dawki	Lacroix 2018	7	Ogółem <sup>^^##</sup>	PAS 10 mg	21 (28,4) <sup>###</sup>	74			
				PAS 30 mg	24 (31,6) <sup>&amp;</sup>	76			
	Lacroix 2018 (EMA 2017)		Stężenie mUFC 1,5 do <2 x GGN w badaniu przesiewowym	PAS 10 mg	9 (36,0)	25			
			PAS 30 mg	12 (48,0)	25				
				Stężenie mUFC 2 do <5 x GGN w badaniu przesiewowym	PAS 10 mg	12 (24,5)	49		
					PAS 30 mg	12 (23,5)	51		
mUFC > GGN i ≥50% zmniejszenie stężenie mUFC względem wartości początkowych (częściowa odpowiedź) <sup>1</sup>	Lacroix 2018		Ogółem <sup>^^^</sup>	PAS 10 mg	4 (5,4)	74			
				PAS 30 mg	10 (13,2)	76			
				Ogółem <sup>^^^</sup>	PAS 10 mg	6 (8,1)	74		
					PAS 30 mg	12 (5,8)	76		
	Lacroix 2018 (EMA 2017)		12	Ogółem <sup>^^^</sup>	PAS 10 mg	8 (10,8)	74		
					PAS 30 mg	13 (17,1)	76		
				Ogółem <sup>^^^</sup>	PAS 10 mg	8 (7,3)	110		
					PAS 30 mg + PAS 30 mg	6 (6,1)	99		
	Ferriere 2017		12	Ogółem	KAB	4 (7,5)	53		
	Castinetti 2014		24,8 (średni czas)	Ogółem	KET	37 (23,4)	158		

<sup>1</sup> w badaniach dla KAB i KET definiowano ten punkt końcowy jako ≥50% zmniejszenie stężenia UFC bez jego normalizacji (częściowa odpowiedź na leczenie), co jest definicją tożsamą z tą zastosowaną w badaniu *Lacroix 2018*

Punkt końcowy	Badanie	OBS [m-ce]	Podgrupa	Interwencja	PAS	
					n (%)	N
Stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki lub mUFC > GGN i ≥50% zmniejszenie stężenie mUFC względem wartości początkowych (całkowita lub częściowa odpowiedź)	<b>Lacroix 2018 (EMA 2017)</b>	7	Ogółem <sup>^^</sup>	PAS 10 mg	37 (50,0)	74
				PAS 30 mg	43 (56,6)	76
			Ogółem <sup>^^^</sup>	PAS 10 mg + PAS 30 mg	74 (49,3)	150
		12	Ogółem <sup>^^^</sup>	PAS 10 mg + PAS 30 mg	66 (44,0)	150
		18	Ogółem <sup>^^^</sup>	PAS 10 mg	40 (36,4)	110
24	PAS 10 mg + PAS 30 mg	29 (29,3)		99		
Stężenie mUFC > GGN (brak odpowiedzi na leczenie)	<b>Lacroix 2018</b>	12	Chorzy z całkowitą odpowiedzią na leczenie w 7. mies.	PAS 10 mg	6 (19,4)	31
				PAS 30 mg	13 (41,9) <sup>^</sup>	31
			Chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie w 7. mies.	PAS 10 mg	18 (41,9)	43
				PAS 30 mg	22 (48,9)	45
Stężenie mUFC > GGN (brak odpowiedzi na leczenie)	<b>Ferriere 2017</b>	12	Ogółem	KAB	28 (52,8)	53

\*dane uzyskane za pomocą analizy LOCF – analiza z wykorzystaniem imputacji ostatniego dostępnego pomiaru mUFC między miesiącem 4. a 7.; imputacje danych dla 7. miesiąca badania zastosowano w przypadku 2 (6,5%) spośród 31 chorych z grupy PAS 10 mg oraz 0 (0,0%) z 31 chorych z grupy PAS 30 mg, którzy całkowicie odpowiedzieli na leczenie

\*\*95% CI: 30,5; 53,9

\*\*\*95 % CI: 29,7; 52,7

<sup>^</sup>2 (6,5%) chorych otrzymało niższą dawkę PAS w miesiącu 11. niż w miesiącu 6.

<sup>^^</sup>dane uzyskane za pomocą analizy LOCF – brakujące wartości stężeń mUFC z 7. mies. badania imputowano stosując wartość ostatniego pomiaru stężenie mUFC w lub po 4. miesiącu badania

<sup>^^^</sup>biorąc pod uwagę wyniki przedstawione w tabeli 14 w publikacji *EMA 2017*, dane nie dotyczyły chorych biorących udział w badaniu, którzy nie osiągnęli określonego punktu czasowego, chorych którzy nie przystąpili do etapu przedłużonego badania po ukończeniu etapu głównego badania oraz chorych, którzy zaprzestali udziału w badaniu z powodu decyzji administracyjnych. Chorzy, którzy zaprzestali udziału w badaniu byli określani jako chorzy bez odpowiedzi na leczenie w danych punkcie czasowym, następującym po zaprzestaniu przez nich udziału w badaniu

#analiza *post-hoc*

##kluczowy drugorzędowy punkt końcowy

###95% CI: 18,5; 40,1

§95% CI: 21,4; 43,3

§§ u 5 (23,8%) chorych z tej grupy z czasem doszło do rozwinięcia niewydolności korykotropowej

W badaniu RCT Lacroix 2018 w 7. m-cu całkowita odpowiedź na leczenie (stężenie mUFC ≤GGN) była obserwowana u około 40% pacjentów przyjmujących pasyreotydy, w 12. m-cu u 35% pacjentów z grupy PAS 10 mg i u 25% z grupy PAS 30 mg, w 24. m-cu u 23% pacjentów przyjmujących PAS 10 mg lub PAS 30 mg.

W badaniach obserwacyjnych dotyczących kabergoliny całkowita odpowiedź dla okresu 6-miesięcznego obserwacji występowała u 25-37% pacjentów w zależności od badania, natomiast dla 12-miesięcznego okresu obserwacji odsetek ten wynosił 40-50% i utrzymywał się na poziomie 40% dla 24-miesięcznego okresu obserwacji.

W badaniach obserwacyjnych dotyczących ketokonazolu dla okresu obserwacji wynoszącego 24 m-ce całkowita odpowiedź występowała u 49% do nawet 93% pacjentów w zależności od badania.

### Pozostałe wyniki dla pasyreotydy

**Tabela 16. Jakość życia – badanie Lacroix 2018 – średnia zmiana punktacji wg CushingQoL**

Badanie	Punkt końcowy	OBS [m-ce]	Grupa	PAS		
				Średnia (95% CI)	N	IS zmiany**
<b>Lacroix 2018</b>	Zmiana w jakości życia ocenianej przez chorych na podstawie kwestionariusza CushingQoL* względem wartości początkowych [punkty]	7	PAS 10 mg	5,7 (1,4; 10,0)	74	TAK
			PAS 30 mg	7,8 (4,9; 10,7)	76	TAK
		12	PAS 10 mg	6,4 (1,3; 11,6)	74	TAK
			PAS 30 mg	7,0 (3,0; 10,9)	76	TAK

\* Ocena jakości życia związana ze zdrowiem, została dokonana przez samych chorych na podstawie kwestionariusza CushingQoL (ang. *Cushing's Quality of Life questionnaire* – kwestionariusz jakości życia w chorobie Cushinga). Punktacja w kwestionariuszu wynosi od 0 (wynik najgorszy) do 100 (wynik najlepszy). Oceny dokonywano na początku badania, w 2., 4., 7., 10. i 12. miesiącu. Minimalna istotna różnica (MID, ang. minimal important difference) to zmiana względem wartości z początku badania wynosząca 10,1 punktów [EMA 2017]

\*\* istotność statystyczna określona na podstawie 95% CI

W badaniu Lacroix 2018 u pacjentów przyjmujących pasyreotyd zaobserwowano statystycznie istotną zmianę na korzyść pasyreotydu w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem CushingQoL (średnia zmiana punktacji względem wartości wyjściowej). Zaobserwowana średnia zmiana nie była istotna klinicznie, natomiast klinicznie istotną poprawę wyników (minimalna istotna różnica 10,1 punktów) zaobserwowano u około jednej trzeciej chorych.

Ponadto zaobserwowano poprawę w odniesieniu do jakości życia ocenianej według składowej dotyczącej zdrowia psychicznego (MCS, ang. *Mental Component Summary*) kwestionariusza SF12v2, gdzie średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej dla obu grup PAS łącznie przekraczała ustaloną MID wynoszącą 3,0 punkty w 4. miesiącu i 7. miesiącu badania (zmiana istotna klinicznie). Nie obserwowano poprawy w składowej dotyczącej zdrowia fizycznego (PCS, ang. *Physical Component Summary*) (AKL s. 77).

**Tabela 17. Stężenie ACTH – badanie Lacroix 2018**

Badanie	Punkt końcowy	OBS [m-ce]	Grupa	PAS	
				Mediana (zakres)	N*
Lacroix 2018	Zmiana stężenia ACTH w osoczu względem wartości początkowych [%]	7	PAS 10 mg	-6,3 (b/d)	54
			PAS 30 mg	-26,1 (b/d)	62
		12	PAS 10 mg	-22,5 (b/d)	44
			PAS 30 mg	-17,4 (b/d)	52
	Zmiana stężenia ACTH w osoczu względem wartości początkowych [pmol/l]	12	PAS 10 mg	-2,0 (b/d)	44
			PAS 30 mg	-2,0 (b/d)	52

W badaniu Lacroix 2018 u pacjentów przyjmujących pasyreotyd zaobserwowano redukcję stężenia ACTH w osoczu względem wartości wyjściowych – brak informacji o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.

**Tabela 18. Kortyzol w ślinie – badanie Lacroix 2018**

Badanie	Punkt końcowy	OBS [m-ce]	Grupa	PAS	
				Mediana (zakres)	N*
Lacroix 2018	Zmiana stężenia nocnego kortyzolu w ślinie względem wartości początkowych [%]	7	PAS 10 mg	-33,0 (b/d)	50
			PAS 30 mg	-5,6 (b/d)	58
		12	PAS 10 mg	-30,7 (b/d)	42
			PAS 30 mg	-23,7 (b/d)	44
	Zmiana stężenia nocnego kortyzolu w ślinie względem wartości początkowych [nmol/l]	12	PAS 10 mg	-2,4 (b/d)	42
			PAS 30 mg	-1,4 (b/d)	44
	Zmiana stężenia kortyzolu w osoczu względem wartości początkowych [%]	7	PAS 10 mg	-7,9 (b/d)	55
			PAS 30 mg	-11,3 (b/d)	66
		12	PAS 10 mg	-9,2 (b/d)	46
			PAS 30 mg	0,1 (b/d)	54
Zmiana stężenia kortyzolu w osoczu względem wartości początkowych [nmol/l]	12	PAS 10 mg	-49,1 (b/d)	46	
		PAS 30 mg	0,3 (b/d)	54	

W badaniu Lacroix 2018 u pacjentów przyjmujących pasyreotyd zaobserwowano redukcję stężenia nocnego kortyzolu w ślinie oraz stężenia kortyzolu w osoczu względem wartości wyjściowych – brak informacji o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.

Ponadto zaobserwowano wyższą częstość występowania wartości stężenia nocnego kortyzolu w ślinie w zakresie normy względem wartości wyjściowych – brak informacji o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic (AKL s. 88).

**Tabela 19. Częstość występowania poprawy objawów klinicznych choroby Cushinga – badanie Lacroix 2018**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				n (%)	N*
<b>Częstość występowania poprawy** objawów klinicznych CD</b>					
Lacroix 2018	Zaczerwienienie twarzy	7. mies.	PAS 10 mg	17 (32,7)	52
			PAS 30 mg	30 (53,6)	56

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				n (%)	N*
		12. mies.	PAS 10 mg	19 (44,2)	43
			PAS 30 mg	19 (44,2)	43
		7. mies.	PAS 10 mg	8 (19,0)	42
			PAS 30 mg	15 (32,6)	46
	Hirsutyzm (u kobiet)	12. mies.	PAS 10 mg	4 (12,1)	33
			PAS 30 mg	14 (41,2)	34
	Rozstępy	7. mies.	PAS 10 mg	12 (23,1)	52
			PAS 30 mg	13 (23,6)	55
		12. mies.	PAS 10 mg	9 (20,9)	43
			PAS 30 mg	8 (19,0)	42
	Siniaczenie	7. mies.	PAS 10 mg	13 (25,0)	52
			PAS 30 mg	8 (14,3)	56
		12. mies.	PAS 10 mg	11 (25,6)	43
			PAS 30 mg	6 (14,0)	43
	Poduszeczki tłuszczowe nad obojczykami	7. mies.	PAS 10 mg	21 (40,4)	52
			PAS 30 mg	16 (28,6)	56
		12. mies.	PAS 10 mg	16 (37,2)	43
			PAS 30 mg	17 (39,5)	43
	Grzbietowe poduszeczki tłuszczowe	7. mies.	PAS 10 mg	15 (28,8)	52
			PAS 30 mg	22 (40,0)	55
		12. mies.	PAS 10 mg	14 (32,6)	43
			PAS 30 mg	19 (45,2)	42
	Siła mięśniowa	7. mies.	PAS 10 mg	5 (8,9)	56
			PAS 30 mg	3 (4,5)	66
12. mies.		PAS 10 mg	6 (12,2)	49	
		PAS 30 mg	3 (5,7)	53	
<b>Lacroix 2018 (EMA 2017)</b>	Redukcja ciśnienia skurczowego krwi w pozycji leżącej $\geq 5\%$ względem wartości początkowych***	7. mies.	PAS 10 mg	58 (78,4)	74
			PAS 30 mg	47 (62,7)	75
	Redukcja ciśnienia rozkurczowego krwi w pozycji leżącej $\geq 5\%$ względem wartości początkowych***		PAS 10 mg	47 (63,5)	74
			PAS 30 mg	49 (65,3)	75
	Redukcja masy ciała $\geq 5\%$ względem wartości początkowych		PAS 10 mg	46 (62,2)	74
			PAS 30 mg	53 (70,7)	75
<b>Częstość występowania poprawy lub braku zmian w objawach klinicznych CD</b>					
<b>Lacroix 2018 (EMA 2017)</b>	Zaczerwienienie twarzy	7. mies.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	96 (88,9)	108
	Hirsutyzm (u kobiet)			81 (92,0)	88
	Rozstępy			95 (88,8)	107
	Siniaczenie			94 (87,0)	108



Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				n (%)	N*
	Poduszeczki tłuszczowe nad obojczykami			97 (89,8)	108
	Grzbietowe poduszeczki tłuszczowe			98 (91,6)	107
	Siła mięśniowa			116 (95,1)	122

W badaniu Lacroix 2018 u około 90% pacjentów przyjmujących pasyreotyd zaobserwowano poprawę lub brak zmian w objawach klinicznych choroby Cushinga.

Ponadto w 7. miesiącu badania odnotowano poprawę parametrów oceniających objawy kliniczne CD, która w większości przypadków utrzymywała się do 12. miesiąca badania. Większość obserwowanych zmian była istotna statystycznie (AKL s. 91-92).

**Tabela 20. Zmiana objętości guza przysadki – badanie Lacroix 2018 – odsetek pacjentów**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS		
					n (%)	N*	
<b>Zmiana objętości guza przysadki</b>							
<b>Lacroix 2018</b>	≥20% redukcja	12 mies.	PAS 10 mg	Ogółem	15 (42,9)	35	
			PAS 30 mg		18 (47,4)	38	
			PAS 10 mg	Maksymalna średnica guza na początku badania**	<6 mm	3 (37,5)	8
			PAS 30 mg			1 (12,5)	8
			PAS 10 mg		6 do <10 mm	6 (50,0)	12
			PAS 30 mg			12 (70,6)	17
			PAS 10 mg		≥10 mm	6 (40,0)	15
			PAS 30 mg			5 (38,5)	13
	<20% zmiana (stabilna)		PAS 10 mg		Ogółem	17 (48,6)	35
			PAS 30 mg			16 (42,1)	38
			PAS 10 mg	Maksymalna średnica guza na początku badania**	<6 mm	4 (50,0)	8
			PAS 30 mg			4 (50,0)	8
			PAS 10 mg		6 do <10 mm	5 (41,7)	12
			PAS 30 mg			5 (29,4)	17
			PAS 10 mg		≥10 mm	8 (53,3)	15
			PAS 30 mg			7 (53,8)	13
	≥20% wzrost		PAS 10 mg		Ogółem	3 (8,6)	35
			PAS 30 mg			4 (10,5)	38
			PAS 10 mg	Maksymalna średnica guza na początku badania**	<6 mm	1 (12,5)	8
			PAS 30 mg			3 (37,5)	8
			PAS 10 mg		6 do <10 mm	1 (8,3)	12
			PAS 30 mg			0 (0,0)	17
			PAS 10 mg		≥10 mm	1 (6,7)	15
			PAS 30 mg			1 (7,7)	13

W badaniu Lacroix 2018 redukcję objętości guza przysadki ≥20% w 12. m-cu obserwacji odnotowano u 43% pacjentów przyjmujących PAS 10 mg i 47% pacjentów przyjmujących PAS 30 mg, a zmianę <20% odpowiednio u 49% i 42% pacjentów.

Tabela 21. Zmiana objętości guza przysadki – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS [m-ce]	Grupa	Podgrupa	PAS				
					Mediana (IQR)	N*			
<i>Lacroix 2018</i>	Zmiana objętości guza przysadki względem wartości początkowych [%]	7	PAS 10 mg	Ogółem		-12,0 (b/d)	39		
			PAS 30 mg			-11,4 (b/d)	51		
		12	PAS 10 mg			Maksymalna średnica guza na początku badania**	<6 mm	-17,8 (-52,2; -3,8)	35
			PAS 30 mg					-16,3 (-40,8; 0,0)	38
			PAS 10 mg	-12,0 (-39,4; 1,5)	8				
			PAS 30 mg	10,9 (-0,8; 36,0)	8				
			PAS 10 mg	6 do <10 mm	-32,7 (-59,4; -3,9)			12	
			PAS 30 mg		-37,4 (-47,3; -15,4)			17	
		PAS 10 mg	≥10 mm	-14,6 (-34,6; -4,5)	15				
		PAS 30 mg		-11,6 (-26,7; -6,2)	13				
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>		18	PAS 10 mg + PAS 30 mg	Ogółem		-23,3 (b/d)	36		
		24				-25,2 (b/d)	26		
<i>Lacroix 2018</i>	Zmiana objętości guza przysadki względem wartości początkowych [mm <sup>3</sup> ]	12	PAS 10 mg	Ogółem		-31,0 (b/d)	35		
			PAS 30 mg			-33,5 (b/d)	38		
			PAS 10 mg	Maksymalna średnica guza na początku badania**	≥10 mm	-48,0 (b/d)	15		
			PAS 30 mg			-86,0 (b/d)	13		

IQR (ang. interquartile range) – rozstęp kwartylny

W badaniu *Lacroix 2018* u pacjentów przyjmujących pasyreotyd zaobserwowano redukcję mediany objętości guza względem wartości wyjściowej.

#### Naturalny przebieg choroby

W przeglądzie wnioskodawcy nie odnaleziono odpowiednich dowodów naukowych dotyczących braku aktywnego leczenia, a przebieg naturalny choroby został opisany „na podstawie literatury medycznej” (rozdz. 3.13.3 AKL wnioskodawcy), co uniemożliwia jakiegokolwiek porównanie pasyreotydu z brakiem aktywnego leczenia. Informacje przedstawione w AKL wnioskodawcy ujęto w rozdz. 3.2 niniejszej analizy przedstawiającym opis problemu zdrowotnego.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 22. Zgony i zdarzenia niepożądane ogółem u pacjentów leczonych pasyreotydem

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				n (%)	N
<i>Lacroix 2018</i>	Zgony ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	0 (0,0)	74
			PAS 30 mg	2 (2,6)*	76
	Zdarzenia niepożądane ogółem		PAS 10 mg	73 (98,6)	74
			PAS 30 mg	76 (100,0)	76
			PAS 10 mg	21 (28,4)	74
			PAS 30 mg	17 (22,4)	76
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem					

\* u 1 (1,3%) chorego zgon nastąpił z powodu zakrzepicy tętnicy płucnej (30 dni po pierwszym wstrzyknięciu leku), a u kolejnego chorego z powodu niewydolności sercowo-oddechowej (16 dni po 16. wstrzyknięciu leku, w czasie etapu otwartego badania); według badaczy żaden ze zgonów nie był związany ze stosowaniem PAS

W badaniu *Lacroix 2018* w 12-miesięcznym okresie obserwacji odnotowano dwa zgony u pacjentów (oba u pacjentów przyjmujących pasyreotyd 30 mg). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości pacjentów, z czego ciężkie zdarzenia niepożądane u ok. jednej czwartej pacjentów.

**Tabela 23. Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) związane z pasyreotydem lub o podejrzanym związku z pasyreotydem**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane związane z pasyreotydem</b>					
<b>Lacroix 2018</b>	Reakcje związane z potencjalnym ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznej/immunogeniczności*	12 mies.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	11 (7,3)	150
	Niewydolność nadnerczy**			3 (2,0)	150
	Niedokrwistość***			4 (2,7)	150
<b>Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z pasyreotydem</b>					
<b>Lacroix 2018</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	8 (10,8)	74
			PAS 30 mg	4 (5,3)	76
	Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem ogółem		140 (93,3)	150	
	Hiperglikemia		70 (46,7)	150	
	Biegunka		48 (32,0)	150	
	Kamica żółciowa		47 (31,3)	150	
	Cukrzyca		31 (20,7)	150	
	Nudności		22 (14,7)	150	
	Ból brzucha		17 (11,3)	150	
	Zmęczenie		15 (10,0)	150	

\* w tym złuszczenie skóry (6 przypadków), świąd (4 przypadki), obrzęk obwodowy (2 przypadki), niedociśnienie (1 przypadek), rumień (1 przypadek) i nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia (1 przypadek)

\*\* zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z hipokortyzolizmem

\*\*\* zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z niską liczbą płytek krwi

W badaniu Lacroix 2018 w 12-miesięcznym okresie obserwacji spośród zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z pasyreotydem, najczęściej występowała hiperglikemia i dotyczyła blisko połowy pacjentów, biegunkę odnotowano u jednej trzeciej pacjentów, podobnie kamicę żółciową. Cukrzyca wystąpiła u jednej piątej pacjentów.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

###### Fleseriu 2019

Otwarta przedłużona faza badania NCT01374906 (Lacroix 2018, N=150) z medianą czasu leczenia pasyreotydem wynoszącą 23,9 m-ca (zakres 12,0-55,3 m-ca). W fazie rozszerzonej badania brali udział pacjenci z mUFC ≤ GGN lub którzy odnieśli korzyści kliniczne w badaniu podstawowym i mogli kontynuować leczenie w fazie rozszerzonej badania (N=81). Poziom mUFC ≤ GGN osiągnięto u 51,9% pacjentów. Poprawa kliniczna utrzymywała się w czasie. W 24. m-cu poziom mUFC był kontrolowany u 64,3% pacjentów. Spośród pacjentów, którzy byli leczeni w 36 m-cu badania, poziom mUFC był kontrolowany u 72,2%. Wśród pacjentów z mierzalnym guzem w momencie wejścia do fazy podstawowej badania i w 24 m-cu leczenia (N=35), ≥20% redukcja objętości guza była obserwowana u 34,3%, a redukcja <20% u 51,4% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 91,4% pacjentów, z czego zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia u 38,3% pacjentów. Najczęściej raportowano hiperglikemię (23,5%), zapalenie nosogardzieli (19,8%), kamicę żółciową (18,5%) i biegunkę (17,3%). Odnotowano jeden zgon z powodów sercowo-naczyniowych (zgon uznano za niezwiązany z leczeniem).

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

##### ChPL

Działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ( $\geq 1/10$ ) były: hiperglikemia, cukrzyca, biegunka, nudności, ból brzucha, kamica żółciowa, uczucie zmęczenia.

##### PSUR



(AKL rozdz. 3.14)

Tabela 24.

	<ul style="list-style-type: none"><li></li><li></li><li></li><li></li><li></li><li></li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li></li><li></li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li></li><li></li><li></li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li></li><li></li><li></li><li></li><li></li><li></li><li></li><li></li><li></li><li></li><li></li><li></li><li></li><li></li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li></li><li></li></ul>



### 4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak bezpośredniego porównania pasyreotydu z jakimkolwiek komparatorem, a także niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego. W badaniu RCT Lacroix 2018 przydzielano losowo pacjentów do grup otrzymujących dwie różne dawki pasyreotydu, jednakże jak wskazano w analizie wnioskodawcy, nie było ono zaprojektowane na wykazanie różnic między dawkami. Ponadto przedstawione w analizie wnioskodawcy jakościowe zestawienie wyników pasyreotydu i aktywnych komparatorów wiąże się z licznymi ograniczeniami, wynikającymi nie tylko z ograniczonej dostępności badań, na co wskazuje wnioskodawca, ale także ze sposobu przedstawienia wyników. W analizie wnioskodawcy wyniki dotyczące pasyreotydu przedstawione w badaniu Lacroix 2018 zestawiono z wynikami badań obserwacyjnych dla ketokonazolu i kabergoliny (nie odnaleziono badań dla metyraponu spełniających kryteria włączenia do przeglądu). Należy jednak zwrócić uwagę, że zrobiono to w sposób mało czytelny, a wnioski dotyczące tego zestawienia nie są wyczerpujące. Ponadto w analizie brak jest także zestawienia wyników dla pasyreotydu z wynikami dla pacjentów, u których nie stosuje się aktywnego leczenia (przy zachowaniu najlepszego leczenia wspomagającego, BSC), co zdaniem jednego z ekspertów klinicznych dotyczy obecnie większości pacjentów w Polsce. W przeglądzie wnioskodawcy nie odnaleziono odpowiednich dowodów naukowych dotyczących braku aktywnego leczenia, a przebieg naturalny choroby został opisany „na podstawie literatury medycznej”, co uniemożliwia jakiegokolwiek porównanie pasyreotydu z brakiem aktywnego leczenia.

Jeżeli chodzi o skuteczność leczenia, to wyniki fazy podstawowej badania Lacroix 2018 przedstawione w analizie wnioskodawcy zdają się wskazywać, że odpowiedź na pasyreotyd utrzymuje się w czasie u niższego odsetka pacjentów niż ma to miejsce w przypadku ketokonazolu i kabergoliny, nawet jeśli wziąć pod uwagę możliwe przeszacowanie odpowiedzi u komparatorów, na którą to możliwość wskazano w analizie wnioskodawcy. W badaniu RCT Lacroix 2018 w 7. m-cu całkowita odpowiedź na leczenie (stężenie mUFC  $\leq$  GGN) była obserwowana u około 40% pacjentów przyjmujących pasyreotyd, w 12. m-cu u 35% pacjentów z grupy PAS 10 mg, ale już tylko u 25% z grupy PAS 30 mg. Zatem spośród pacjentów, którzy po 7. m-cu leczenia mieli odpowiedź na leczenie, w 12. m-cu odpowiedź była zachowana u 1/2-2/3 pacjentów, w zależności od dawki. Wydaje się zatem, że w 12-miesięcznym okresie obserwacji fazy podstawowej badania Lacroix 2018 stopniowa, procentowa redukcja objętości guza przysadki u pacjentów przyjmujących pasyreotyd nie do końca przekładała się na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie określonej za pomocą poziomu wolnego kortyzolu w moczu (UFC). Efekty redukcji guza wydają się być natomiast lepiej widoczne w fazie rozszerzonej badania Lacroix 2018, przedstawione w odnalezionej przez analityków publikacji Fleseriu 2019. U pacjentów, którzy mieli kontrolowaną odpowiedź mUFC na koniec fazy podstawowej badania, tj. w 12 m-cu leczenia, i weszli do rozszerzonej fazy badania, odpowiedź na leczenie utrzymywała się na dość wysokim poziomie. U tych pacjentów w 24. m-cu leczenia poziom mUFC był kontrolowany u 64,3% pacjentów, a wśród pacjentów, którzy byli leczeni w 36 m-cu badania, poziom mUFC był kontrolowany u 72,2%.

W przypadku kabergoliny, w badaniach obserwacyjnych całkowita odpowiedź dla okresu 6 miesięcznego obserwacji występowała u 25-37% pacjentów w zależności od badania, natomiast dla 12-miesięcznego okresu obserwacji odsetek ten wynosił 40-50% i utrzymywał się na poziomie 40% dla 24-miesięcznego okresu obserwacji. Wydaje się zatem, iż mimo że pasyreotyd i kabergolina mają podobny mechanizm działania - działając bezpośrednio na guzy kortykotropowe hamując produkcję ACTH, to ich skuteczność w uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie może być różna.

W badaniach obserwacyjnych dotyczących ketokonazolu, leku o innym mechanizmie działania – inhibitora steroidogenezy nadnerczowej, dla okresu obserwacji wynoszącego 24 m-ce całkowita odpowiedź występowała u 49% do nawet 93% pacjentów w zależności od badania.

Należy zwrócić uwagę, że choć w badaniu Lacroix 2018 średnia zmiana w jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona kwestionariuszem CushingQoL w 7. i 12. m-cu leczenia była istotna statystycznie, to nie była istotna klinicznie. Jak wskazano w analizie wnioskodawcy istotną klinicznie poprawę wyników odnotowano u jednej trzeciej pacjentów przyjmujących pasyreotyd w badaniu Lacroix 2018. W publikacji Fleseriu 2019 dotyczącej przedłużonej fazy badania – nie przedstawiono wyników dotyczących jakości życia

W przypadku profilu bezpieczeństwa pasyreotydu należy zwrócić uwagę na fakt, że w badaniu Lacroix 2018 zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów (93,3%), z czego u blisko połowy hiperglikemia (46,7%). Analiza wnioskodawcy nie pozwala na wiarygodne porównanie bezpieczeństwa pasyreotydu z komparatorami. Przy opisie bezpieczeństwa kabergoliny pominięto kwestię hiperglikemii, bezpieczeństwo ketokonazolu w ogóle nie zostało przedstawione.

Pewnym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest również brak jakiegokolwiek odniesienia się przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu podawanego drogą domięśniową do skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu podawanego drogą podskórną, która była przedmiotem oceny Agencji w 2013 r. (warunkowo

pozytywne stanowisko RP i rekomendacja Prezesa w 2013 r., lek nie jest refundowany). Szczególnie biorąc pod uwagę fakt, że zaproponowany obecnie projekt programu lekowego dla pasyreotydu stosowanego domięśniowo, jest zbliżony do programu lekowego z 2013 r. dla pasyreotydu stosowanego podskórnie. Należy zwrócić uwagę, że w rekomendacji refundacyjnej HAS 2018 również jako ograniczenie wskazano brak porównania skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu podawanego domięśniowo z pasyreotydem podawanym podskórnie.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce pasyreotydu (Signifor) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga. Populację docelową dla technologii wnioskowanej (...) stanowią dorośli z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA), analiza konsekwencji kosztów (CCA)

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję (PAS) porównano z ketokonazolem (KET), metyraponem (MET) i kabergoliną (KAB).

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

##### Horyzont czasowy

Dożywotni

##### Dyskontowanie

W analizie przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

W obu analizach (tj. CUA i CCA) wykorzystano globalny model Markowa opracowany w programie MS Excel 2016, dostosowany do polskiego systemu ochrony zdrowia i polskiej praktyki klinicznej.

Kluczowe założenia modelu:

[Redacted content]



## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących interwencję z wybranymi komparatorami, a także brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, w analizie klinicznej (rozdz. 4) przeprowadzono jakościową analizę wyników badań, polegającą na tabelarycznym zestawieniu odpowiednich danych, które wykonano dla porównań PAS vs. KET i PAS vs. KAB. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (mUFC  $\leq$  GGN) wynosi: 47,3% (okres obserwacji 7 m-cy) i 45,9% (okres obserwacji 12 m-cy) dla PAS; 49,4% (średni czas trwania leczenia 24,8 m-ca) dla KET i 36,7% (okres obserwacji 6 m-cy) dla KAB.

Jednak jak wskazuje wnioskodawca (AKL wnioskodawcy s. 16) „*Wnioski z jakościowego porównania analizowanej interwencji względem kabergoliny i ketokonazolu są niejednoznaczne i obarczone stosunkowo wysokim ryzykiem niepewności.*”

Dodatkowo nie odnaleziono odpowiednich badań dla MET, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej. Skuteczność MET w AE przyjęto na podstawie publikacji van Bosch 2014, której nie włączono do przeglądu wnioskodawcy z powodu niewłaściwej populacji – *badanie retrospektywne dotyczące nieodpowiedniej populacji: chorym podawano metyrapon przed przeprowadzeniem leczenia chirurgicznego* (AKL wnioskodawcy s. 190). Zgodnie z publikacją van Bosch 2014 prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (mUFC  $\leq$  GGN) wynosi 45,5% (mediana leczenia 14,5 m-ca).

### Komentarz analityka Agencji:

Należy również zwrócić uwagę, że w AE wykorzystano jedynie wybrane wyniki z zakresu skuteczności klinicznej PAS, KET i KAB, m.in. odpowiedzi na leczenie wg mUFC (AKL wnioskodawcy s. 81, tab. 10). Wykorzystano również wyniki skuteczności klinicznej MET na podstawie publikacji nieuwzględnionej w AKL. Biorąc pod uwagę powyższe, w opinii analityków Agencji nieuprawnione jest przeprowadzanie analizy inkrementalnej (patrz: rozdz. 5.3.2).

### Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały następujące kategorie kosztów (AE wnioskodawcy rozdz. 8)

- koszty leków (AE wnioskodawcy s. 47-52),
- koszty podania leków (AE wnioskodawcy s. 52),
- koszty zabiegów (reoperacji przysadki, obustronnej adrenalectomii, radioterapii) (AE wnioskodawcy s. 52-55),
- koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (AE wnioskodawcy s. 68-72),
- koszty monitorowania leczenia (AE wnioskodawcy s. 73-90),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i powikłań (AE wnioskodawcy s. 55-61),
- koszty chorób współistniejących (AE wnioskodawcy s. 61-67).

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 26. Koszty preparatu Signifor (pasyreotyd)

Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO
[REDACTED]					
Signifor 10 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Signifor 20 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Signifor 30 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Signifor 40 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
Signifor 10 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Signifor 20 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Signifor 30 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Signifor 40 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

Tabela 27. Wybrane koszty uwzględnione w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]	Źródło
Koszt leków w cyklu [REDACTED]	PAS <sup>a</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]	Wnioski o objęcie refundacją, [REDACTED]
	KET <sup>b</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]	ChPL Ketoconazole HRA, [REDACTED]
	MET <sup>c</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]	ChPL Metopirone, [REDACTED]
	KAB <sup>d</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]	ChPL Dostinex, Nieman 2015, ceny leków z portalu Medycyna Praktyczna
Koszty podania leków (PAS)		108,16		Zarządzenie programu lekowe przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu
Koszt reoperacji przysadki		16 062,00		Zarządzenie leczenie szpitalne JGP A11 Kompleksowe zabiegi wewnętrzne
Koszt obustronnej adrenalectomii		7 154,00		Zarządzenie leczenie szpitalne JGP K04 Zabiegi dotyczące nadnerczy
Koszt radioterapii		15 286,33		Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszty kwalifikacji do programu lekowego		2 092,50		Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki JGP
Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym		1 464,36		Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]	Źródło
Koszty monitorowania poza programem lekowym	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

<sup>a</sup> wie kość dawki PAS stanowi [redacted]

(szczegóły: AE wnioskodawcy s. 47)

<sup>b</sup> na podstawie ChPL Ketoconazole HRA w analizie podstawowej przyjęto dawkę dobową wynoszącą 800 mg (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 48); zgodnie z danymi wnioskodawcy dawka 800 mg [redacted]

<sup>c</sup> na podstawie ChPL Metopirone w analizie podstawowej przyjęto dawkę dobową wynoszącą 3250 mg (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 48); zgodnie z danymi wnioskodawcy dawka 3250 mg [redacted]

<sup>d</sup> na podstawie ChPL Dostinex oraz wytycznych leczenia zespołu Cushinga (w tym choroby Cushinga) Nieman 2015, w analizie podstawowej przyjęto dawkę tygodniową wynoszącą 4 mg (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 49); na podstawie informacji z portalu Medycyna Praktyczna przyjęto, że dawka 4 mg (8 tabl. 0,5 mg) kosztuje 339,12 PLN

### Użyteczności stanów zdrowia

[redacted] W analizie wrażliwości testowano dodatkowo wartości użyteczności stanowiące średnią ważoną z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wynoszące 0,41 dla pacjentów w stanie niekontrolowanym i 0,62 w stanie kontrolowanym (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 7.4, s. 39-43).

### Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Analiza konsekwencji kosztów (CCA) – analiza podstawowa

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej (CCA) wnioskodawcy

Parametr	PAS		KET	MET	KAB
	Z RSS	Bez RSS			
<b>Główne wyniki skuteczności klinicznej uwzględnione w AE</b>					
<b>Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (mUFC ≤ GGN)</b>	47,3% (okres obserwacji 7 m-cy) 45,9% (okres obserwacji 12 m-cy)		49,4% (średni czas trwania leczenia 24,8 m-ca)	45,5% <sup>b</sup> (mediana leczenia 14,5 m-ca)	36,7% (okres obserwacji 6 m-cy)
<b>Prawdopodobieństwo nawrotu po leczeniu w przeliczeniu na cykl</b>	2,96% <sup>a</sup>		1,2%	18,7% <sup>c</sup>	7,2%
<b>Odsetek chorych, u których wystąpiły AEs prowadzące do przerwania leczenia</b>	13%		20,5%	0,0% <sup>d</sup>	0,0% <sup>d</sup>
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>					
<b>Koszt leku w jednym cyklu</b>					
<b>Całkowity koszt w dożywotnim horyzoncie</b>					
<b>Perspektywa wspólna</b>					
<b>Koszt leku w jednym cyklu</b>					
<b>Całkowity koszt w dożywotnim horyzoncie</b>					

<sup>a</sup> Prawdopodobieństwo nawrotu oszacowano w ramach następującej formuły:  $p=1-(45,9\%/47,3\%)$  (szczegóły: AE wnioskodawcy s.26-27)

<sup>b</sup> Wynik pochodzi z badania van den Bosch 2014 wykluczonego z przeglądu systematycznego przedstawionego w AKL wnioskodawcy z powodu niewłaściwej populacji („Badanie retrospektywne dotyczące nieodpowiedniej populacji: chorym podawano metyrapon przed przeprowadzeniem leczenia chirurgicznego” s. 190 AKL). W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono żadnych wyników

dla metyraponu, jako powód podając, że „Nie zidentyfikowano żadnego badania dla metyraponu, którego wyniki można byłoby zestawić z wynikami uzyskanymi z badania Lacroix 2018” (badanie Lacroix 2018 dotyczy pasyreotydu).

<sup>c</sup> określone na podstawie wyników badania Valassi 2012 (na podstawie wyników badania van den Bosch 2014 nie udało się oszacować takiej wartości), Wartość publikowana w przeglądzie Pivonello 2015

<sup>d</sup> wartość nieodnotowana w badaniu

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PAS pozwala na uzyskanie 11,30 QALY [redacted], natomiast w przypadku stosowania KET, MET i KAB możliwe jest uzyskanie kolejno 10,56 QALY, 10,09 QALY i 10,33 QALY. Całkowity koszt terapii PAS wyniósł w perspektywie płatnika publicznego [redacted]. Z kolei całkowite koszty stosowania komparatorów wyniosły [redacted]. W analizie przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) koszty terapii PAS wyniosły [redacted]. Natomiast całkowite koszty stosowania komparatorów wyniosły [redacted] dla KET, [redacted] dla MET i [redacted] dla KAB. Powyższe wyniki osiągnięto przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy, którego założenia opisano w rozdz. 5.1.1, w dożywotnim [redacted] horyzoncie czasowym. Półroczny koszt PAS [redacted], natomiast półroczny koszt komparatorów w perspektywie wspólnej wyniósł [redacted]. Żaden z komparatorów nie jest refundowany ze środków publicznych, w związku z czym koszt w perspektywie płatnika publicznego równy jest [redacted]. Składowe kosztów uwzględnionych w analizie opisano w rozdz. 5.1.2.

### Analiza użyteczności kosztów (CUA) – analiza dodatkowa

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej (CUA) wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]				[redacted]				[redacted]			
	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]												
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]												
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pasyreotydu w miejsce komparatorów jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ [REDACTED] dla porównania PAS vs. KET, [REDACTED] dla porównania PAS vs. MET oraz [REDACTED] dla porównania PAS vs. KAB, natomiast [REDACTED] ICUR wyniósł kolejno [REDACTED]. Wartości te znajdują się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wnioskodawca wskazuje, że w związku z brakiem refundacji wybranych komparatorów, wnioskowanie o opłacalności pasyreotydu powinno opierać się na analizie przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) (AE wnioskodawcy s. 111). Jej wyniki dla porównań PAS vs. KET oraz PAS vs. KAB również wskazują, że stosowanie PAS w miejsce komparatorów jest [REDACTED] – ICUR [REDACTED] kolejno [REDACTED] i [REDACTED] oraz [REDACTED] i [REDACTED]. Wartości te znajdują się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Z kolei dla porównania PAS vs. MET oceniana interwencja jest terapią [REDACTED] i znajduje się [REDACTED] wartości progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast [REDACTED].

Jak wskazano w rozdz. 5.3.2 wiarygodność powyższych wyników jest mocno ograniczona.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W opinii analityków Agencji, w związku z brakiem refundowanego komparatora, **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Nie istnieje również cena progowa z perspektywy NFZ.

Cena progowa w tym przypadku możliwa jest do wyznaczenia jedynie z perspektywy wspólnej. Cena progowa oszacowana względem KET wynosi [redacted], względem MET [redacted], natomiast względem KAB wynosi [redacted] dla każdej z prezentacji produktu leczniczego Signifor.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz analizę scenariuszy, w której testowane były alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów oraz przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie. Na podstawie wyników analizy scenariuszy podjęto decyzję o odstąpieniu od przeprowadzenia analizy probabilistycznej.

[redacted]

#### CCA

[redacted]

[redacted]

#### CUA

[redacted]

#### PAS vs KET

[redacted]

#### PAS vs MET

[redacted]

#### PAS vs KAB

[redacted]

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Komparator w AE jest spójny z komparatorem w APD i AKL wnioskodawcy. W analizie jako komparatory przyjęto ketokonazol, metyrapon i kabergolinę – leki, które nie są obecnie refundowane w ocenianym wskazaniu. Jednocześnie w analizie nie przeprowadzono porównania z brakiem aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego, BSC), które w opinii analityków Agencji powinno być komparatorem podstawowym w analizie użyteczności kosztów. Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W AE wnioskodawcy wykonano CUA, jednak w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami oraz brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, a tym samym brakiem możliwości wiarygodnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PAS względem KET, MET i KAB, właściwszym podejściem byłoby ograniczenie analizy ekonomicznej, porównującej PAS z aktywnymi komparatorami, jedynie do analizy konsekwencji kosztów. W opinii analityków Agencji CUA powinna być przeprowadzona względem braku aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego, BSC).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W ramach przeprowadzonego przeglądu wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię i rozpatrywane komparatory.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto horyzont dożywności
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Odstąpiono od przeprowadzenia analizy probabilistycznej.



### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

#### Dodatkowe ograniczenia

Wnioskodawca nie przeprowadził w swej analizie porównania z brakiem aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego, BSC), na co zwrócono uwagę w piśmie Agencji nr OT.4331.47.2019.AKP.4 z dnia 13 września 2019 r. ws. niespełnienia przez analizy wnioskodawcy wymagań minimalnych. W swej odpowiedzi wnioskodawca powołał się na Opinię nr 18/2018 AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (ICD-10: E24.0), w której wskazano, że właściwym komparatorem dla PAS są nierefundowane MET i KAB. Należy jednak wskazać, że powyższa opinia dotyczyła sfinansowania PAS u pacjenta, u którego wyczerpano wszystkie dostępne opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych, w tym świadczenia, które można uznać za BSC. Dodatkowo należy wskazać, że w przypadku RDTL rozpatrywana jest także możliwość zastosowania (również w ramach RDTL) innych technologii nierefundowanych obecnie w danym wskazaniu. Natomiast obecna ocena dotyczy objęcia PAS refundacją i analizy jego opłacalności względem komparatora, który zgodnie z Wytocznymi AOTMiT *w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię* – w tym przypadku brane są pod uwagę przede wszystkim technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych w danym wskazaniu.

Na podstawie [redacted], wnioskodawca wskazał także, iż terapie KET, MET i AB należy uznać za BSC, bowiem nie jest technicznie możliwe przeprowadzenie porównania z brakiem leczenia (naturalnym przebiegiem choroby). Biorąc jednak pod uwagę opinię prof. dr. hab. n. med. Wojciecha Zgliczyńskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii, stosowanie farmakoterapii (m.in. KET, MET i KAB) nie jest tożsame z BSC (brakiem aktywnego leczenia). Należy przy tym również wskazać na ocenę produktu leczniczego Ketoconazole HRA, w której ocenianą interwencję porównano także z BSC, *która może obejmować środki farmakologiczne, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje oraz leczenie w oddziałach ratunkowych* (APD Ketoconazole HRA 2018, s. 54)

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

1. W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.
2. Wśród ograniczeń analizy należy wymienić brak możliwości bezpośredniego, jak i pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa PAS względem komparatorów. W związku z tym w ramach Analizy klinicznej przeprowadzono jakościową analizę wyników badań, zestawiając odpowiednie dane w tabelach. Zestawienia te opracowano dla porównania PAS względem ketokonazolu i kabergoliny. Wnioski z jakościowego porównania wnioskowanej interwencji względem komparatorów są jednak niejednoznaczne i obciążone stosunkowo wysokim ryzykiem niepewności. Wykorzystanie w niniejszej analizie ekonomicznej wyników wspomnianych wyżej badań również wiąże się z niepewnością. Twórcy modelu zdają sobie sprawę

z wynikających z tego ograniczeń, jednak w obliczeniach uwzględniono najlepsze dostępne dane, które testowano szeroko w ramach analizy wrażliwości i analizy scenariuszy.

3. W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy klinicznej nie zidentyfikowano odpowiednich badań dla skuteczności metyraponu we wnioskowanej populacji. W związku z tym prawdopodobieństwo początkowej odpowiedzi na leczenie MET określono na podstawie innych danych z literatury, a w analizie podstawowej uwzględniono wyniki badania van den Bosch 2014. Badanie van den Bosch 2014 zostało wybrane ze względu na stosunkowo aktualną datę publikacji, populację, w której zostało przeprowadzone (w 100% chorzy z chorobą Cushinga) oraz medianę czasu leczenia (ok. pół roku). Ograniczeniem badania van den Bosch 2014 jest jednak fakt, że chorzy zostali poddani terapii MET przed leczeniem operacyjnym.

### **Komentarz analityka Agencji**

W opinii analityków Agencji, wymienione powyżej ograniczenie dotyczące przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów w oparciu o jakościowe zestawienie wyników badań ma fundamentalne znaczenie dla wiarygodności przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań z zakresu opłacalności stosowania PAS u pacjentów z chorobą Cushinga. W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami oraz brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, a tym samym brakiem możliwości wiarygodnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PAS względem KET, MET i KAB, właściwszym podejściem byłoby ograniczenie analizy ekonomicznej jedynie do analizy konsekwencji kosztów.

#### Dodatkowe ograniczenia

1. W badaniu Lacroix 2018, stanowiącym podstawę informacji o skuteczności klinicznej, pacjentom podawano dawki 10 mg i 30 mg, nie testowano natomiast skuteczności dawek 20 mg i 40 mg.

Ceny komparatorów (KET i MET) oszacowano w oparciu o informacje wnioskodawcy pozyskane z hurtowni farmaceutycznych. W AE wnioskodawcy nie podano również nazw produktów leczniczych, których ceny wykorzystano do oszacowania kosztu terapii KET i MET. W związku z powyższym nie jest możliwa ich weryfikacja.

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

#### *Walidacja wewnętrzna*

Wnioskodawca w analizie wskazuje, iż w celu zapewnienia jej wiarygodności przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych, skrajnych oraz nierealnych wartości poszczególnych parametrów modelu (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 118-120). Za element walidacji wewnętrznej należy uznać również przeprowadzoną analizę wrażliwości (rozdz. 5.2.3).

#### *Walidacja konwergencji*

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania PAS we wnioskowanym wskazaniu. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną analizę – *Troung 2014*, jednak oceniano w niej opłacalność stosowania PAS podawanego podskórnie, natomiast przedmiotem niniejszej oceny jest PAS podawany domięśniowo (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 121, 125). W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od przedstawienia wyników analizy *Troung 2014*.

#### *Walidacja zewnętrzna*

Zgodnie z informacją zawartą w AE wnioskodawcy (s. 121) *walidacja zewnętrzna modelu (...) nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji*. Dodatkowo zaznaczono, iż oceniany model (...) został poddany szerokiej walidacji w ramach oceny raportów HTA w innych europejskich krajach. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez Zamawiającego dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, wymagających wykonania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując terapię pasyreotydem (PAS) z terapią ketokonazolem (KET), metyraponem (MET) i kabergoliną (KAB) przy wykorzystaniu CUA oraz CCA.

Biorąc jednak pod uwagę brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego i oparcie analizy ekonomicznej na wynikach jakościowego porównania wyników stosowania PAS względem KET i KAB, wiarygodność wyników analizy użyteczności kosztów wnioskodawcy jest mocno ograniczona. Tym bardziej, że jak wskazuje wnioskodawca wnioski z jakościowego porównania wnioskowanej interwencji względem komparatorów są jednak niejednoznaczne i obciążone stosunkowo wysokim ryzykiem niepewności. Dodatkowo nie odnaleziono odpowiednich badań dla MET, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej. Skuteczność MET w AE przyjęto na podstawie publikacji van Bosch 2014, której nie włączono do przeglądu wnioskodawcy z powodu niewłaściwej populacji – *badanie retrospektywne dotyczące nieodpowiedniej populacji: chorym podawano metyrapon przed przeprowadzeniem leczenia chirurgicznego* (AKL wnioskodawcy s. 190).

W opinii analityków Agencji w tej sytuacji przeprowadzenie analizy inkrementalnej jest nieuprawnione, a właściwszym podejściem byłoby ograniczenie analizy ekonomicznej, porównującej PAS z aktywnymi komparatorami, jedynie do analizy konsekwencji kosztów.

Zgodnie z wynikami analizy konsekwencji kosztów (CCA) stosowanie PAS pozwala na uzyskanie 11,30 QALY, natomiast w przypadku stosowania KET, MET i KAB możliwe jest uzyskanie kolejno 10,56 QALY, 10,09 QALY i 10,33 QALY. Całkowity koszt terapii PAS wyniósł w perspektywie płatnika publicznego. Z kolei całkowite koszty stosowania komparatorów wyniosły. W analizie przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) koszty terapii PAS wyniosły. Natomiast całkowite koszty stosowania komparatorów wyniosły dla KET, dla MET i dla KAB. Powyższe wyniki osiągnięto przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy, którego założenia opisano w rozdz. 5.1.1, w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Półroczny koszt PAS wyniósł ok, natomiast półroczny koszt komparatorów w perspektywie wspólnej wyniósł dla KET, dla MET i dla KAB. Żaden z komparatorów nie jest refundowany ze środków publicznych, w związku z czym koszt w perspektywie płatnika publicznego równy jest. Składowe kosztów uwzględnionych w analizie opisano w rozdz. 5.1.2.

Wyniki CUA (stanowiącej analizę dodatkową według Agencji) wnioskodawcy wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Signifor w miejsce komparatora jest z perspektywy płatnika publicznego dla porównania PAS vs. KET, dla porównania PAS vs. MET oraz dla porównania PAS vs. KAB. Wymienione powyżej wartości ICUR wartość progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (obecnie 139 953 PLN). Wnioskodawca wskazuje, że w związku z brakiem refundacji komparatorów, wnioskowanie o opłacalności pasyreotydu powinno opierać się na analizie przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Jej wyniki dla porównań PAS vs. KET oraz PAS vs. KAB również wskazują, że stosowanie PAS w miejsce komparatorów jest – ICUR w wariancie z RSS wyniósł kolejno i

– obie wartości [redacted] wartość ustawowego progu opłacalności. Wyniki analizy dla porównania PAS vs. MET wskazują, że [redacted]

W kontekście wiarygodności powyższych wyników CUA wnioskodawcy należy zwrócić również uwagę na wyniki analizy ekonomicznej, będącej załącznikiem do wniosku o objęcie refundacją KET (AWA Ketoconazole HR 2018), zgodnie z którymi KET jest terapią dominującą (tańszą i skuteczniejszą) względem PAS, przy czym KET porównywano z PAS podawanym w postaci wstrzyknięć podskórnych dwa razy na dobę.

Wnioskodawca nie przeprowadził w swej analizie porównania z brakiem aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego, BSC), na co zwrócono uwagę w piśmie Agencji nr OT.4331.47.2019.AKP.4 z dnia 13 września 2019 r. ws. niespełnienia przez analizy wnioskodawcy wymagań minimalnych. W swej odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż terapie KET, MET i KAB należy uznać za BSC. Biorąc jednak pod uwagę opinię prof. dr. hab. n. med. Wojciecha Zgliczyńskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii, stosowanie farmakoterapii (m.in. KET, MET i KAB) nie jest tożsame z BSC (brakiem aktywnego leczenia).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

*Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Signifor (pasyreotyd, PAS) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.*

##### Perspektywa

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

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Signifor ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Stosowane przez populację docelową komparatory to ketokonazol, metyrapon i kabergolina. Obecnie żadna z alternatywnych form farmakoterapii nie jest finansowana przez płatnika publicznego.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Signifor we wnioskowanym wskazaniu, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)” w istniejącej grupie limitowej 1174.0 Pasyreotyd.

##### Warianty analizy

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem i bez uwzględnienia zaproponowanej umowy podziału ryzyka. Wpływ na budżet został wyznaczony dla wariantu minimalnego, prawdopodobnego oraz maksymalnego.

##### Analiza wrażliwości

Wpływ poszczególnych parametrów został oszacowany za pomocą analizy wartości skrajnych. Przeprowadzono także analizę scenariuszy w celu określenia wpływu alternatywnych założeń modelowania kosztów oraz w przypadku przyjęcia innych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci cierpiący na chorobę Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, którzy spełniają kryteria włączenia do programu „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”. Wielkość populacji dorosłych z chorobą Cushinga została oszacowana [redacted] oraz na podstawie danych NFZ za lata 2015-

2017 przedstawionych w opracowaniu Agencji AWA Ketoconazole HRA (analiza weryfikacyjna nr: OT.4330.5.2018, BIP Agencji: 33/2018). Na podstawie [redacted]

**Tabela 31. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5)**

Etap oszacowań		Komentarz/źródło danych
A.	Populacja obejmująca wszystkich dorosłych chorych	[redacted]
B.	Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	[redacted]
C.	Populacja docelowa, wskazana we wniosku	[redacted]
D.	Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	[redacted]
E.	Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	[redacted]

Populację stosującą farmakoterapię określono w oparciu o dane refundacyjne NFZ leku Ketoconazole Hasco z okresu styczeń 2017 r.-grudzień 2017 r., gdy ketokonazol był finansowany ze środków publicznych.

### Koszty

W analizie uwzględniono koszty, które uznano za różniące porównywane technologie lekowe:

- koszty leków i ich podania,
- koszty zabiegów (reoperacji przysadki, obustronnej adrenalektomii, radioterapii),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i powikłań,
- koszty leczenia chorób współistniejących,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty monitorowania leczenia (w programie lekowym i poza nim).

Omówienie kluczowych założeń oraz źródeł oszacowań kosztów zostało przedstawione w rozdziale 5.1.2.

Całkowite koszty leku Signifor zostały określone na podstawie średnich udziałów poszczególnych dawek leku, które oparto [redacted] (badanie Lacroix 2018). Wnioskodawca przyjął, że opakowanie leku Signifor, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, o dawce 20 mg będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie 1174.0, *Pasyreotyd*.

## Udziały w rynku

[redacted]. W scenariuszu nowym, w celu oszacowania liczby chorych stosujących wybrane komparatory, przemnożono liczbę chorych, którzy nie stosują pasyreotydu przez [redacted].

Liczba chorych rozpoczynających poszczególne formy farmakoterapii, w pierwszym i drugim roku analizy, została przedstawiona w tabeli 11 AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.6.3.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

**Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok (min.; maks.)	II rok (min.; maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

\*Lek Signifor stosowany jest obecnie przez [redacted]

Zgodnie z analizą wpływu na budżet wnioskodawcy, w przypadku pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Signifor, łączne wydatki płatnika publicznego [redacted] w pierwszym roku refundacji i [redacted] w scenariuszu bez RSS. Oznacza to odpowiednio [redacted] nakładów względem obecnych wydatków (scenariusz istniejący). W przypadku przyjęcia instrumentów podziału ryzyka, całkowite wydatki płatnika [redacted]. W przypadku wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka nastąpi zatem [redacted] nakładów względem bieżących wydatków NFZ.

**Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego: oszacowania wnioskodawcy**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [tys. PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [tys. PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*Koszty nie zostały podane w wersji papierowej analiz. Analitycy oszacowali je jako różnica między całkowitymi kosztami różniącymi a kosztami wnioskowanego leku.

W perspektywie wspólnej, łączne wydatki w populacji docelowej [redacted] bez RSS [redacted] w pierwszym roku refundacji i [redacted] w drugim roku refundacji. Po wprowadzeniu instrumentu podziału ryzyka nakłady [redacted] i [redacted] w odpowiednio 1. i 2. roku refundacji, [redacted] bieżących wydatków płatnika publicznego.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS) [tys. PLN]		Perspektywa wspólna (z RSS) [tys. PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*Koszty nie zostały podane w wersji papierowej analiz. Analitycy oszacowali je jako różnica między całkowitymi kosztami różniącymi a kosztami wnioskowanego leku.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. 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	Przyjęta przez wnioskodawcę liczebność populacji, w której farmakoterapia lekiem Signifor będzie stosowana [redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z Wytycznymi AOTMiT. <i>Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy. W tej sytuacji stabilizacja rynku powinna nastąpić w okresie 2 lat od wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.</i> (AWB wnioskodawcy, str. 12)
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	Komparatory Signiforu nie są refundowane, a dane DGL nie wpływają bezpośrednio na koszt żadnego z komparatorów.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W przypadku decyzji o objęciu refundacją lek Signifor będzie jedyną finansowaną ze środków publicznych farmakoterapią, we wnioskowanym wskazaniu. Ze względu na brak uwzględnienia w modelu wnioskodawcy chorych, którzy nie stosują aktywnego leczenia, udziały w rynku wnioskowanej technologii mogą być większe niż założone w modelu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Liczba przyszłych pacjentów stosujących lek Signifor [redacted] Wieńkość populacji, która zostanie włączona do programu jest mniejsza niż populacja, która stosowała farmakoterapię wg danych NFZ za 2017 r. (lek Ketoconazole Hasco).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw, w przypadku objęcia leku refundacją jest wystarczająca dla populacji przyjętej w wariancie podstawowym analizy. Natomiast jest niewystarczająca dla wariantu maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Założenia zostały spełnione (Rozdz. 3.1.2.3 AWA)
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia zostały uzasadnione (Rozdz. 3.1.2.3 AWA)
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wartości skrajnych (dla 19 parametrów) oraz analizę 17 alternatywnych scenariuszy.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- Założono, że oszacowanie wielkości populacji oparte na wiedzy eksperckiej oraz na oficjalnych danych dotyczących liczby chorych z danym wskazaniem ICD-10 publikowanych przez NFZ jest bardziej wiarygodne niż estymacja oparta na danych epidemiologicznych.
- W ramach analizy założono, że populacja docelowa jest kategorią szerszą niż populacja, w której wnioskowana technologia mogłaby być realnie stosowana w praktyce klinicznej. Na podstawie danych refundacyjnych NFZ oszacowano liczbę chorych rozpoczynających farmakologiczne leczenie choroby Cushinga w ciągu roku w Polsce. Przyjęto, że jest to zarazem oszacowanie wielkości populacji chorych, która może w ciągu każdego roku rozpocząć leczenie wnioskowaną technologią w praktyce klinicznej i dla tak scharakteryzowanej subpopulacji wykonano obliczenia w ramach niniejszej analizy.
- W analizie wpływu na budżet stwierdzono ograniczenia związane z modelowaniem kosztów, które zostały opisane w analizie ekonomicznej.
- Na podstawie założeń, iż skala finansowania z budżetu płatnika leku Ketoconazole Hasco w chorobach grzybiczych była pomijalnie mała, choroba Cushinga objawia się zazwyczaj u osób dorosłych i stanowi najczęstszą postać zespołu Cushinga, przyjęto oszacowania oparte na wielkości refundacji KET za potencjalny rynek dla leczenia farmakologicznego we wnioskowanej populacji.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Przyjęta w AWB liczebność populacji dorosłych chorych z chorobą Cushinga jest zbliżona do danych pozyskanych z NFZ (Rozdz. 3.3). Pewne wątpliwości wzbudza natomiast oszacowana przez wnioskodawcę populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, w przypadku decyzji o objęciu refundacją. Według stanowiska eksperckiego prof. dr hab. n. med. Wojciecha Zgliczyńskiego, konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii, odsetek osób, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego i u których oceniany lek

byłby faktycznie stosowanych wynosi ok. 70-80%. Przyjęta przez wnioskodawcę wielkość populacji, u której lek Signifor będzie stosowany, stanowi [redacted] oszacowanej przez wnioskodawcę populacji docelowej. Może to wskazywać na pewne niedoszacowanie liczby przyszłych pacjentów włączonych do programu.

[redacted]

Z otrzymanego przez Agencję stanowiska eksperckiego prof. dr hab. n. med. Wojciecha Zgliczyńskiego, konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii, wynika, że obecnie mniej niż 5% pacjentów z chorobą Cushinga stosuje farmakoterapię, ze względów finansowych. Konsultant wojewódzki oszacował, że odsetek chorych nie stosujących aktywnego leczenia wynosi około 50% i w przypadku objęcia refundacją leku Signifor nastąpi „w większości przypadków włączenie do farmakoterapii”. Warto również zauważyć, [redacted]

W odpowiedzi na uwagi Agencji, w analizie wrażliwości wzięto pod uwagę wariant, w którym wykorzystano uśredniony odsetek chorych stosujących farmakoterapię bez normalizacji, w którym konserwatywnie założono, [redacted]

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W wariantcie uwzględniającym perspektywę płatnika publicznego, zarówno z RSS i bez, zmiana parametrów oraz wybór alternatywnego scenariusza nie wpłynęły na wnioski płynące z analizy. [redacted]

W tabelach poniżej przedstawiono koszty inkrementalne uzyskane podczas testowania wybranych wariantów analizy wrażliwości. Wariant podstawowy został określony na podstawie liczebności populacji, która będzie stosować wnioskowany lek w scenariuszu nowym (Tabela 32 Rozdz. 6.2). Ze względu na dużą liczbę analizowanych parametrów i scenariuszy, w tabeli 21 przedstawiono warianty analizy, w których zmiana (%) kosztów inkrementalnych w porównaniu z wariantem podstawowym przekracza 5%, natomiast w tabeli 22 przedstawiono warianty analizy, w których zmiana określonych parametrów z perspektywy wspólnej wpływa na wnioskowanie.

Największy wpływ na wzrost wydatków płatnika publicznego ma zmiana udziału komparatorów w scenariuszu istniejącym. Przy założeniu, [redacted]

[redacted] w pierwszym i kolejnym roku refundacji.

[redacted]. Uwzględnienie w obliczeniach [redacted] w pierwszym i drugim roku refundacji względem wariantu podstawowego.

Wnioskodawca w analizie wrażliwości wziął pod uwagę wariant, [redacted]

[redacted]. Biorą pod uwagę perspektywę wspólną, rozliczenie terapii

Tabela 36. Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego dla alternatywnych wariantów AWB w porównaniu z wariantem podstawowym (z uwzględnieniem RSS)

Wariant analizy	Wartość parametru z analizy podstawowej	Testowana wartość parametru	Koszty inkrementalne [tys. PLN]		Procentowa zmiana względem scenariusza podstawowego	
			I rok	II rok	I rok	II rok

Tabela 37. Koszty inkrementalne z perspektywy wspólnej dla alternatywnych wariantów AWB w porównaniu z wariantem podstawowym (z uwzględnieniem RSS)

Wariant analizy	Wartość parametru z analizy podstawowej	Testowana wartość parametru	Koszty inkrementalne [tys. PLN]		Procentowa zmiana względem scenariusza podstawowego	
			I rok	II rok	I rok	II rok

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych modelu wykazała, że głównym ograniczeniem jest brak uwzględnienia jako komparatora

braku aktywnego leczenia (BSC), jednakże w związku z tym, że wariant uwzględniający BSC przedstawiono w analizie wrażliwości wnioskodawcy (Rozdz. 6.3.2 AWA), analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, zakładającym stosowanie u pacjentów aktywnego leczenia - ketokonazolu, metyraponu lub kabergoliny, w wariantcie z RSS wykazano

Podstawowym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest nieuwzględnienie wśród komparatorów w analizie podstawowej braku aktywnego leczenia (BSC). Bardziej wiarygodne wydają się wyniki analizy wrażliwości, zakładającej, że część chorych nie otrzymuje aktywnego leczenia. Według tej analizy pozytywna decyzja o refundacji pasyreotydu spowoduje

W analizie wrażliwości wykazano, że poza uwzględnieniem w udziałach rynku BSC, istotny wpływ na wydatki inkrementalne płatnika publicznego ma liczebność populacji.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym założył,

Wygenerowane oszczędności pokryłyby maksymalne wydatki inkrementalne płatnika publicznego wynikające z objęcia refundacją leku Signifor. Jak wskazano w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca nie przedstawił wystarczającego uzasadnienia możliwości wprowadzenia w praktyce zaproponowanego rozwiązania. W związku z powyższym można stwierdzić, że rozwiązanie przedstawione w AR częściowo spełnia wymogi formalne, aczkolwiek najprawdopodobniej nie będzie mieć zastosowania w praktyce.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W zapisach programu lekowego nie doprecyzowano, czy istnieje możliwość, że pacjenci, którzy zakończyli terapię pasyreotydem w ramach proponowanego programu lekowego zgodnie z kryteriami wyłączenia, po pewnym czasie będą mogli być ponownie włączeni do programu. Zdaniem ekspertów klinicznych – Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii, prof. A. Lewińskiego i Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii – prof. W. Zgliczyńskiego, jest taka możliwość. Prof. W. Zgliczyński wskazał, że dotyczyć to może np.: *pacjentów z uciskiem skrzyżowania nerwów wzrokowych po odbarczającym leczeniu neurochirurgicznym; pacjentów po leczeniu chirurgicznym objawowej kamicy żółciowej; po wyrównaniu czynności tarczycy, [uzyskaniu] kontroli cukrzycy łącznie ok. 10% pacjentów.*

Prof. A. Lewiński w stanowisku przekazanym Agencji nie zgłosił uwag do zapisów programu lekowego. Uwagi prof. W. Zgliczyńskiego zostały zebrane w tabeli poniżej.

**Tabela 38. Uwagi eksperta do zapisów programu lekowego**

Zapisy programu	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii
<p><b>Badania przy kwalifikacji do leczenia:</b></p> <p>8) ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaka przysadki (guz o średnicy <math>\geq 1</math> cm)</p>	<p><i>Jeśli guz dochodzi do skrzyżowania nerwów wzrokowych w badaniu MR</i></p>
<p><b>Monitorowanie leczenia:</b></p> <p>3) po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy wykonać badanie rezonansu magnetycznego układu podwzgórzowo-przysadkowego. Począwszy od drugiego roku leczenia badanie to należy wykonywać co 12 miesięcy lub też niezwłocznie w przypadku pojawienia się nowych ubytków w polu widzenia, a w przypadku makrogruczolaków (guz <math>&gt;10</math> mm) co 6 miesięcy przez cały okres trwania leczenia</p>	<p><i>U pacjentów z niewidoczną zmianą ogniskową w MR przysadki nie są konieczne tak częste kontrole MR</i></p>
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p>5) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha)</p>	<p><i>Dodatkowo badanie INR i albuminy odnośnie kryterium włączenia</i></p>

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Signifor podawanego w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym we wskazaniu choroba Cushinga przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.10.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *pasireotide*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje dotyczącą stosowania w chorobie Cushinga pasyreotydu podawanego domięśniowo – negatywną rekomendację HAS 2018 dla leku Signifor podawanego tą drogą (i podtrzymanie pozytywnych rekomendacji z 2012 i 2015 roku dla produktu Signifor podawanego podskórnie) i rekomendację HAS 2019 podtrzymującą rekomendację z 2018 roku. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla leku Signifor podawanego w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2018, HAS 2019 (Francja)	Choroba Cushinga*	<p>W 2018 roku produkt leczniczy Signifor był poddany kolejnej ocenie w związku z rozszerzeniem wskazań dla podawanego w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym produktu Signifor 20 mg i 40 mg o leczenie choroby Cushinga u pacjentów, u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, a także w związku z zarejestrowaniem dawek 10 mg i 30 mg w powyższym wskazaniu oraz w leczeniu akromegalii. Była to kolejna ocena dotycząca leku Signifor, jednakże pierwsza dotycząca prezentacji przeznaczonych do podawania domięśniowego.</p> <p>Komisja uznała, że Signifor w postaci stosowanej domięśniowo (dawki 10 mg, 20 mg, 30 mg i 40 mg) nie niesie ze sobą dodatkowych korzyści w aktualnej strategii leczenia choroby Cushinga u pacjentów, u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.</p> <p>Przy wydawaniu opinii pod uwagę wzięto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak badania porównującego Signifor z komparatorem, w szczególności z produktem Signifor podawanym podskórnie,</li> <li>- umiarkowaną skuteczność wykazaną pośrednio (poziom kortyzolu w moczu),</li> <li>- częstość zdarzeń niepożądanych, w szczególności związanych z metabolizmem glukozy i drogami żółciowymi.</li> </ul> <p>Komisja <b>nie rekomendowała</b> refundacji leku Signifor podawanego domięśniowo, natomiast podtrzymała pozytywne stanowiska z 2012 i 2015 odnośnie refundacji w chorobie Cushinga podawanych podskórnie prezentacji leku Signifor 0,3 mg, 0,6 mg i 0,9 mg.</p> <p>W 2019 roku Komisja podtrzymała stanowisko dotyczące refundacji poszczególnych prezentacji leku Signifor w chorobie Cushinga (negatywne** odnośnie refundacji podawanego domięśniowo leku Signifor 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, pozytywne odnośnie refundacji produktu Signifor 0,3 mg, 0,6 mg, 0,9 mg podawanego podskórnie).</p>

\* rekomendacja dotyczyła również drugiego z zarejestrowanych wskazań – akromegalii

\*\* W APD wnioskodawcy (s. 41-42) opis rekomendacji HAS 2019 przedstawiono w sposób nieprecyzyjny, błędnie sugerując że jest pozytywna dla pasyreotydu stosowanego domięśniowo.

Ponadto znaleziono informację, że walijskie AWMSG w 2017 roku nie rekomendowało stosowania pasyreotydu podawanego domięśniowo (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań) w leczeniu choroby Cushinga u pacjentów, u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, ze względu na niezłożenie wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
<b>Chorwacja</b>			
Cypr			
Czechy			
Dania			
<b>Estonia</b>			
Finlandia			
Francja			
<b>Grecja</b>			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
<b>Litwa</b>			
Luksemburg			
<b>Łotwa</b>			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
<b>Portugalia</b>			
<b>Rumunia</b>			
<b>Słowacja</b>			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
<b>Węgry</b>			
Wielka Brytania			
Włochy			

\*Pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (w PPS) na podstawie danych za 2018 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 07.10.2019 r.).



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.08.2019 r., znak PLD.4600.803.2019.4.MN, PLD.4600.804.2019.4.MN, PLD.4600.805.2019.4.MN, PLD.4600.806.2019.4.MN (data wpływu do AOTMiT 21.08.2019 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki, EAN: 07613421022365
- Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki, EAN: 05909991200305
- Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki, EAN: 07613421022372
- Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki, EAN: 05909991200312.

W ramach programu lekowego „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”. Wnioskowane prezentacje leku są podawane w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym.

Wskazanie rejestracyjne Signiforu, tj. leczenie choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem, jest zbieżne ze wskazaniem wnioskowanym.

### Problem zdrowotny

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

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)  $\geq 18$  r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: E24.0 (Choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego) wynosiła: 360 osób w 2016 r., 400 osób w 2017 r., 440 osób w 2018 r.

### Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne technologie medyczne dla pasyreotydu, wskazywane przez wytyczne kliniczne i uwzględnione przez wnioskodawcę, to ketokonazol, kabergolina i metyrapon. Powyższe produkty lecznicze nie są finansowane ze środków publicznych. Ponadto ze względu na ich ograniczoną dostępność w Polsce, zdaniem analityków Agencji jednym z komparatorów powinien być również brak aktywnego leczenia (leczenie wspomagające, BSC).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją Lacroix 2018, w którym pacjenci otrzymywali pasyreotyd w dawce 10 mg i 30 mg (podanie domięśniowe).

Ponadto do przeglądu wnioskodawcy włączono cztery badania obserwacyjne dotyczące kebergoliny: Ferriere 2017, Godbout 2010, Vilar 2010, Pivonello 2009 (szczegółowy opis w rozdziale 7.4.2 AKL wnioskodawcy) i trzy badania obserwacyjne dotyczące ketokonazolu: Csstinetti 2008, Castinetti 2014 i Esponosa des los Monteros 2017 (szczegółowy opis w rozdziale 7.4.3 AKL wnioskodawcy). Nie odnaleziono badań dla metyraponu ani dla braku aktywnego leczenia spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Przebieg naturalny choroby opisano „na podstawie literatury medycznej”.

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak bezpośredniego porównania pasyreotydu z jakimkolwiek komparatorem, a także niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego. Wnioskowanie w oparciu o zestawienie wyników badania eksperymentalnego dotyczącego pasyreotydu i badań obserwacyjnych dotyczących komparatorów jest obciążone dużą dozą niepewności.

Odpowiedź na pasyreotyd w dłuższym okresie obserwacji wydaje się utrzymywać w czasie niższego odsetka pacjentów niż ma to miejsce w przypadku ketokonazolu i kabergoliny, nawet jeśli wziąć pod uwagę możliwe przeszacowanie odpowiedzi u komparatorów, na którą to możliwość wskazano w analizie wnioskodawcy.

Wyniki fazy podstawowej badania Lacroix 2018 przedstawione w analizie wnioskodawcy zdają się wskazywać, że odpowiedź na pasyreotyd utrzymuje się w czasie u niższego odsetka pacjentów niż ma to miejsce w przypadku

ketokonazolu i kabergoliny, nawet jeśli wziąć pod uwagę możliwe przeszacowanie odpowiedzi u komparatorów, na którą to możliwość wskazano w analizie wnioskodawcy. W badaniu RCT Lacroix 2018 w 7. m-cu całkowita odpowiedź na leczenie (stężenie mUFC  $\leq$ GN) była obserwowana u około 40% pacjentów przyjmujących pasyreotyd, w 12. m-cu u 35% pacjentów z grupy PAS 10 mg, ale już tylko u 25% z grupy PAS 30 mg. Zatem spośród pacjentów, którzy po 7. m-cu leczenia mieli odpowiedź na leczenie, w 12. m-cu odpowiedź była zachowana u 1/2-2/3 pacjentów, w zależności od dawki. Wydaje się zatem, że w 12-miesięcznym okresie obserwacji fazy podstawowej badania Lacroix 2018 stopniowa, procentowa redukcja objętości guza przysadki u pacjentów przyjmujących pasyreotyd nie do końca przekładała się na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie określonej za pomocą poziomu wolnego kortyzolu w moczu (UFC). Efekty redukcji guza wydają się być natomiast lepiej widoczne w fazie rozszerzonej badania Lacroix 2018, przedstawione w odnalezionej przez analityków publikacji Fleseriu 2019. U pacjentów, którzy mieli kontrolowaną odpowiedź mUFC na koniec fazy podstawowej badania, tj. w 12 m-cu leczenia, i weszli do rozszerzonej fazy badania, odpowiedź na leczenie utrzymywała się na dość wysokim poziomie. U tych pacjentów w 24. m-cu leczenia poziom mUFC był kontrolowany u 64,3% pacjentów, a wśród pacjentów, którzy byli leczeni w 36 m-cu badania, poziom mUFC był kontrolowany u 72,2%.

W przypadku kabergoliny, w badaniach obserwacyjnych całkowita odpowiedź dla okresu 6 miesięcznego obserwacji występowała u 25-37% pacjentów w zależności od badania, natomiast dla 12-miesięcznego okresu obserwacji odsetek ten wynosił już 40-50% i utrzymywał się na poziomie 40% dla 24-miesięcznego okresu obserwacji.

W badaniach obserwacyjnych dotyczących ketokonazolu, leku o innym mechanizmie działania – inhibitora steroidogenezy nadnerczowej, dla okresu obserwacji wynoszącego 24 m-ce całkowita odpowiedź występowała u 49% do nawet 93% pacjentów w zależności od badania.

W badaniach obserwacyjnych dotyczących ketokonazolu, leku o innym mechanizmie działania - inhibitora steroidogenezy nadnerczowej, dla okresu obserwacji wynoszącego 24 m-ce całkowita odpowiedź występowała u 49% do nawet 93% pacjentów w zależności od badania.

Ponadto, chociaż w badaniu Lacroix 2018 średnia zmiana w jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona kwestionariuszem CushingQoL była istotna statystycznie, to nie była ona istotna klinicznie. Jak wskazano w analizie wnioskodawcy istotną klinicznie poprawę wyników odnotowano u jednej trzeciej pacjentów przyjmujących pasyreotyd w badaniu Lacroix 2018.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu Lacroix 2018 w 12-miesięcznym okresie obserwacji odnotowano dwa zgony u pacjentów (oba u pacjentów przyjmujących pasyreotyd 30 mg). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości pacjentów, z czego ciężkie zdarzenia niepożądane u ok. jednej czwartej pacjentów.

Spśród zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z pasyreotydem, najczęściej występowała hiperglikemia i dotyczyła blisko połowy pacjentów, biegunkę odnotowana u jednej trzeciej pacjentów, podobnie kamicę żółciową. Cukrzyca wystąpiła u jednej piątej pacjentów.

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując terapię pasyreotydem (PAS) z terapią ketokonazolem (KET), metyraponem (MET) i kabergoliną (KAB) przy wykorzystaniu CUA oraz CCA.

Biorąc jednak pod uwagę brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego i oparcie analizy ekonomicznej na wynikach jakościowego porównania wyników stosowania PAS względem KET i KAB, wiarygodność wyników analizy użyteczności kosztów wnioskodawcy jest mocno ograniczona. W opinii analityków Agencji w tej sytuacji przeprowadzenie właściwszym podejściem byłoby ograniczenie analizy ekonomicznej, porównującej PAS z aktywnymi komparatorami, jedynie do analizy konsekwencji kosztów.

Zgodnie z wynikami analizy konsekwencji kosztów (CCA) wnioskodawcy, przeprowadzonej w dożywotnym horyzoncie czasowym, stosowanie PAS pozwala na uzyskanie 11,30 QALY, natomiast w przypadku stosowania KET, MET i KAB możliwe jest uzyskanie kolejno 10,56 QALY, 10,09 QALY i 10,33 QALY. Całkowity koszt terapii PAS wyniósł w perspektywie płatnika publicznego [redacted]. Z kolei całkowite koszty stosowania komparatorów wyniosły [redacted]. W analizie przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) koszty terapii PAS wyniosły [redacted]. Natomiast całkowite koszty stosowania komparatorów wyniosły [redacted] dla KET, [redacted] dla MET i [redacted] dla KAB.

Wyniki CUA wnioskodawcy wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Signifor w miejsce komparatora jest z perspektywy płatnika publicznego [redacted] dla porównania PAS vs. KET, [redacted] dla porównania PAS vs. MET oraz [redacted] dla porównania PAS vs. KAB. Wymienione powyżej wartości ICUR [redacted] wartość ustawowego progu opłacalności (obecnie 139 953 PLN). Wyniki analizy z perspektywy wspólnej dla porównań PAS vs. KET oraz PAS vs. KAB również wskazują, że stosowanie PAS w miejsce komparatorów jest [redacted] – ICUR w wariantach z RSS wyniósł kolejno [redacted] i [redacted] – obie wartości [redacted] wartość ustawowego progu opłacalności. Wyniki analizy dla porównania PAS vs. MET wskazują, że [redacted]

W związku z brakiem refundowanego komparatora, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Nie istnieje również cena progowa z perspektywy NFZ.

Cena progowa w tym przypadku możliwa jest do wyznaczenia jedynie z perspektywy wspólnej. Oszacowana względem KET wynosi [redacted], względem MET wynosi [redacted], natomiast względem KAB wynosi [redacted] dla każdej z prezentacji produktu leczniczego Signifor.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

W wariantach podstawowym analizy wpływu na budżet wnioskodawca, zakładającym stosowanie u pacjentów aktywnego leczenia - ketokonazolu, metyraponu lub kabergoliny, w wariantach z RSS wykazano [redacted]

Podstawowym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest nieuwzględnienie wśród komparatorów w analizie podstawowej braku aktywnego leczenia (BSC). Bardziej wiarygodne wydają się wyniki analizy wrażliwości, zakładającej, że część chorych nie otrzymuje aktywnego leczenia. Według tej analizy pozytywna decyzja o refundacji pasyreotydu spowoduje [redacted]

W analizie wrażliwości wykazano, że poza uwzględnieniem w udziałach rynku BSC, istotny wpływ na wydatki inkrementalne płatnika publicznego ma liczebność populacji. [redacted]

### Uwagi do zapisów programu lekowego

W zapisach programu lekowego nie doprecyzowano, czy istnieje możliwość, że pacjenci, którzy zakończyli terapię pasyreotydem w ramach proponowanego programu lekowego zgodnie z kryteriami wyłączenia, po pewnym czasie będą mogli być ponownie włączeni do programu. Zdaniem ekspertów klinicznych - Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii - prof. A. Lewińskiego i Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii - prof. W. Zgliczyńskiego, jest taka możliwość. Prof. W. Zgliczyński wskazał, że dotyczyć to może np.: *pacjentów z uciskiem skrzyżowania nerwów wzrokowych po odbarczającym leczeniu neurochirurgicznym; pacjentów po leczeniu chirurgicznym objawowej kamicy żółciowej; po wyrównaniu czynności tarczycy, [uzyskaniu] kontroli cukrzycy, łącznie ok. 10% pacjentów.*

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje dotyczącą stosowania w chorobie Cushinga pasyreotydu podawanego domięśniowo – negatywną rekomendacją HAS 2018 dla Signiforu podawanego tą drogą (i podtrzymanie pozytywnych rekomendacji z 2012 i 2015 roku dla Signiforu podawanego podskórnym) i rekomendacją HAS 2019 podtrzymującą rekomendację z 2018 roku.

### Uwagi dodatkowe

W 2018 r. Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (ICD-10: E24.0). Oceniany wniosek RDTL dotyczył leku Signifor podawanego domięśniowo - dawki 40 mg (BIP Agencji 79/2018).

Ponadto produkt leczniczy Signifor był przedmiotem oceny w AOTMiT w sierpniu 2013 r. (BIP Agencji 148/2013), z tym że ocena dotyczyła innej prezentacji leku niż obecnie wnioskowane, o innej drodze podania, tj. leku do podania podskórnego. Natomiast zapisy ocenianego wówczas programu lekowego „Leczenie dorosłych z

chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (ICD-10 E 24.0)” były zbliżone do zapisów obecnie ocenianego programu „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”. Stanowisko Rady Przejrzystości i Rekomendacja Prezesa Agencji Rekomendacja nr 99/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. były warunkowo pozytywne.

.

## 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 41. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności		Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>Uwaga do całości analiz:</b>			
<p>Ze względu na brak refundowanego komparatora i ograniczony dostęp do wybranych komparatorów nier refundowanych, w analizach jako komparator główny należy przyjąć brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego, BSC), natomiast metyrapon, ketokonazol i kabergolinę – jako komparatory dodatkowe.</p> <p>W AKL należy przedstawić dodatkowo porównanie pasyreotydu z brakiem aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego, BSC).</p> <p>W AE jako wariant główny analizy należy przedstawić analizę opłacalności względem braku aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego, BSC), natomiast zestawienie kosztów-konsekwencji metyraponem, ketokonazolem i kabergoliną potraktować jako wariant dodatkowy.</p> <p>W BIA przy przejmowaniu udziałów w rynku przez pasyreotydy należy uwzględnić, że część pacjentów nie otrzymuje aktywnego leczenia.</p>		NIE	<p>W AKL podjęto próbę uwzględnienia braku aktywnego leczenia wśród komparatorów, ale nie odnaleziono odpowiednich dowodów naukowych dotyczących braku aktywnego leczenia, a przebieg naturalny choroby został opisany „na podstawie literatury medycznej” (rozdz. 3.13.3 AKL wnioskodawcy), co uniemożliwia jakiegokolwiek porównanie pasyreotydu z brakiem aktywnego leczenia.</p> <p>W AE nie uwzględniono braku aktywnego leczenia wśród komparatorów, w BIA – ty ko w analizie wrażliwości.</p>
<b>W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</b>			
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):	W APD pominięto europejskie wytyczne kliniczne sygnowane przez European Society of Endocrinology – Raverot 2018 ( <a href="https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/178/1/EJ E-17-0796.xml">https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/178/1/EJ E-17-0796.xml</a> ) oraz zalecenia European Registry on Cushing's Syndrome - ERCUSYN 2018 ( <a href="https://www.ercusyn.eu/newsletter-and-publications/">https://www.ercusyn.eu/newsletter-and-publications/</a> ).	TAK	Uwzględniono rekomendację ESE 2018 i przedstawiono powody nieuwzględnienia zaleceń ERCUSYN 2018.
	W AKL pominięto retrospektywne badanie Daniel 2015 dotyczące jednego z komparatorów – metyraponu. Według Wnioskodawcy „Nie zidentyfikowano żadnego badania dla metyraponu, którego wyniki można byłoby zestawzić z wynikami uzyskanymi z badania Lacroix 2018” (AKL s. 29).	TAK	Według wyjaśnienia wnioskodawcy badanie nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu pod względem zgodności populacji (w badaniu nie przedstawiono wyników dla chorych z chorobą Cushinga leczonych MET w monoterapii po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym, AKL s. 186)
<b>W ramach analizy klinicznej (AKL):</b>			
AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego (§ 4 ust. 1 pkt 1 Zarządzenia). W kontekście pozytywnej oceny Agencji z 2013 r. (BIP Agencji 148/2013) dotyczącej wniosku refundacyjnego dla preparatu Signifor o innej drodze podania (podskórnej) niż obecnie wnioskowana (domięśniowa), ale w ramach programu lekowego o zbliżonej treści do obecnie wnioskowanej, w AKL brakuje wyjaśnienia, czy i w jaki sposób inna droga podania Signiforu wpływa na jego skuteczność i bezpieczeństwo.		NIE	Zdaniem wnioskodawcy nie ma takiej potrzeby, z czym analitycy Agencji się nie zgadzają (podobne stanowisko przedstawiono w rekomendacji HAS 2018 – patrz rozdz. 9 AWA)
AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Zarządzenia). W AKL Wnioskodawcy niewystarczająco przedstawiono sposób i poziom finansowania przez płatnika metyraponu i ketokonazolu. Wskazano, [redacted]		TAK	Wnioskodawca przedstawił dodatkowe uzasadnienie wyjaśnienia.
[redacted] Nie odniesiono się również do ewentualnej możliwości importu docelowego wskazanych komparatorów w przypadku braku w obrocie na terenie RP.			
<b>W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</b>			

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W AE brakuje analizy opłacalności względem brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego, BSC), w związku z czym analizy nie spełniają wymagań określonych: <b>§ 5. ust. 2 pkt 1-6 Rozporządzenia</b> .	NIE	Wg wnioskodawcy „wykonanie takiego porównania nie jest właściwe dla rozpatrywanego problemu oraz nie jest możliwe do wykonania z uwagi na brak jakichkolwiek danych dla BSC (definiowanego jako brak terapii aktywnej).”
Analiza podstawowa zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 ( <b>§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia</b> ). W przyjętych założeniach nie uwzględniono kosztów finansowania [redacted] (patrz pkt 3) ani że część pacjentów nie otrzymuje aktywnego leczenia.	TAK	Uwzględniono w analizie wrażliwości.
<b>W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):</b>		
BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 9 <b>Rozporządzenia</b> ). W przyjętych założeniach nie uwzględniono kosztów finansowania [redacted] (patrz pkt 3) ani że część pacjentów nie otrzymuje aktywnego leczenia.	?	Wariant, w którym część pacjentów nie otrzymuje aktywnego leczenia oraz scenariusz, w którym [redacted] uwzględniono w analizie wrażliwości wnioskodawcy
<b>W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR):</b>		
Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań ( <b>§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia</b> ). Brak wystarczającego uzasadnienia możliwości wprowadzenia w praktyce rozwiązania zaproponowanego w AR.	NIE	Według wnioskodawcy [redacted]. Jednakże zdaniem analityków Agencji uzasadnienie to dalszym ciągu nie jest wystarczające w zakresie możliwości wprowadzenia w praktyce rozwiązania zaproponowanego w AR

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

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

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego:

- nie zachowano zgodności komparatorów w AKL i AE

Analiza kliniczna:

- nie wykonano zestawienia tabelarycznego danych dotyczących bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora (ketokonazolu)

Analiza ekonomiczna:

- wyniki zdrowotne uwzględnione w AE nie pochodzą z AKL (dla MET)
- zastosowano nieprawidłową technikę analityczną

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Lacroix 2018	Lacroix A., Gu F., Gallardo W., i in., Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial, <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2018 Jan;6(1):17-26
Castinetti 2014	Castinetti F., Guignat L., Giraud P. i in.; Ketoconazole in Cushing's Disease: Is It Worth a Try?, <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2014 May, 99(5): 1623–1630
Castinetti 2008	Castinetti F., Morange I., Jaquet P. i in.; Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease, <i>European Journal of Endocrinology.</i> 2008, 158: 91–99
Espinosa-de-los-Monteros 2017	Espinosa-de-los-Monteros A. L., Sosa-Eroza E., Espinosa E. i in.; Long-term outcome of the different treatment alternatives for recurrent and persistent Cushing's disease, <i>Endocrine Practice.</i> 2017 Jul, Vol. 23, No. 7: 759-767
Ferriere 2017	Ferriere A., Cortet C., Chanson P. i in.; Cabergoline for Cushing's disease: a large retrospective multicenter study: <i>European Journal of Endocrinology.</i> 2017, 176: 305-314
Godbout 2010	Godbout A., Manavela M., Danilowicz K. i in.; Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease: <i>European Journal of Endocrinology.</i> 2010, 163: 709-716
Pivonello 2009	Pivonello R., De Martino M. C., Cappabianca P. i in.; The medical treatment of Cushing's disease: Effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery: <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2009 Jan, 94(1): 223-230
Vilar 2010	Vilar L., Naves L. A., Azevedo M. F. i in.; Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease: <i>Pituitary.</i> 2010, 13: 123-129
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2017	AWMSG. Pasireotide pamoate (Signifor). Reference No. 1726. Appraisal information. 08.12. 2017 r. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1726">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1726</a> (data dostępu: 21.10.2019 r.)
ERCUSYN 2018	ERCUSYN. Guidelines for optimal diagnosis and treatment. <a href="https://www.ercusyn.eu/ercusyn/wp-content/uploads/sites/2/2018/05/ERCUSYN-guidelines_for_optimal_diagnosis_and_treatment-1.pdf">https://www.ercusyn.eu/ercusyn/wp-content/uploads/sites/2/2018/05/ERCUSYN-guidelines_for_optimal_diagnosis_and_treatment-1.pdf</a> (data dostępu: 07.09.2019 r.)
ES 2015	Nieman L. K.. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline: <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2015 Aug, 100(8): 2807-2831 <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525003/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525003/</a> (data dostępu: 07.09.2019 r.)
ESE 2018	Raverot G. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas: <i>European Journal of Endocrinology.</i> 2018 Jan, 178(1), G1-G24. <a href="https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/178/1/EJE-17-0796.xml">https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/178/1/EJE-17-0796.xml</a>
HAS 2018	HAS. Signifor, Avis sur les médicaments – Mis en ligne le 03 avr. 2018. <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2839029/fr/signifor">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2839029/fr/signifor</a> (data dostępu: 21.10.2019 r.)
HAS 2019	HAS. Signifor, Avis sur les médicaments – Mis en ligne le 12 mars 2019. <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908487/fr/signifor">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908487/fr/signifor</a> (data dostępu: 21.10.2019 r.)
NCCN 2019.1	NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine and adrenal tumors. Version 1.2019. March 5, 2019. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf</a> (data dostępu: 07.09.2019 r.)
Pozostałe publikacje	
ChPL Signifor	Charakterystyka Produktu Leczniczego Signifor



---

FDA 2019	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January - March 2019 <a href="https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-3">https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-3</a>
----------	---

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Signifor (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1, Warszawa, 03.10.2019 r.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Signifor (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga. Analiza kliniczna. Wersja 1.1, Warszawa, 03.10.2019 r.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Signifor (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1, Warszawa, 03.10.2019 r.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Signifor (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1, Warszawa, 03.10.2019 r.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] Signifor (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0, Warszawa, 24.04.2019 r.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Signifor (pasyreotyd) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4331.47.2019.AKP.4, Warszawa, 13.09.2019 r.