



Rekomendacja nr 100/2019

z dnia 8 listopada 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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)”, **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem pogłębienia mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na 1 badaniu randomizowanym Lacroix 2018, oceniające pasyreotyd (PAS) w dawce 10 mg i 30 mg podawany domięśniowo. Dodatkowo odnaleziono badanie Fleseriu 2019 –



przedstawiające wyniki z otwartej przedłużonej fazy badania NCT01374906 (opisanego w publikacji Lacroix 2018).

Ponadto, celem zestawienia wyników dla pasyreotydu i aktywnych komparatorów w zakresie punktów końcowych odnoszących się do odpowiedzi na leczenie, do analizy włączono 4 badania obserwacyjne dotyczące kabergoliny (KAB): Ferriere 2017, Godbout 2010, Vilar 2010, Pivonello 2009 oraz 3 badania obserwacyjne dotyczące ketokonazolu (KET): Castinetti 2008, Castinetti 2014 i Esponosa des los Monteros 2017.

Wyniki fazy podstawowej badania Lacroix 2018 wykazały, że w 7. miesiącu całkowita odpowiedź na leczenie była obserwowana u około 40% pacjentów przyjmujących pasyreotydu, w 12. miesiącu u 35% pacjentów z grupy PAS 10 mg i u 25% z grupy PAS 30 mg, w 24. miesiącu u 23% pacjentów przyjmujących PAS 10 mg lub PAS 30 mg.

Natomiast 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 przypadku badań obserwacyjnych dotyczących ketokonazolu dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące całkowita odpowiedź występowała u 49% do 93% pacjentów w zależności od badania.

Dodatkowo w badaniu Lacroix 2018 zaobserwowano statystycznie istotną zmianę na korzyść pasyreotydu w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem CushingQoL względem wartości wyjściowej. Ponadto u pacjentów przyjmujących pasyreotydu zaobserwowano redukcję stężenia ACTH w osoczu względem wartości wyjściowych, redukcję stężenia nocnego kortyzolu w ślinie oraz stężenia kortyzolu w osoczu względem wartości wyjściowych, a także redukcję objętości guza przysadki $\geq 20\%$ w 12. miesiącu obserwacji u 43% pacjentów przyjmujących PAS 10 mg i 47% pacjentów przyjmujących PAS 30 mg, a zmianę $< 20\%$ odpowiednio u 49% i 42% pacjentów.

W analizie bezpieczeństwa, odnotowano, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: hiperglikemia, biegunka, kamica żółciowa, cukrzyca oraz nudności.

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności analizy klinicznej jest brak bezpośredniego porównania pasyreotydu względem ketokonazolu i kabergoliny, a także niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego. Nie było również możliwości porównania ocenianej technologii z metyraponem, stanowiącym także komparator dla pasyreotydu.

Analiza ekonomiczna przeprowadzona została techniką użyteczności kosztów (CUA) oraz konsekwencji kosztów (CCA). 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. Z uwagi na zastrzeżenia co do zasadności przeprowadzenia CUA jej wyniki nie powinny być podstawą podejmowanej decyzji.

Analiza wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazuje, że przy założeniu, iż część chorych nie otrzymuje aktywnego leczenia, pozytywna decyzja o refundacji pasyreotydu spowoduje

Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na m.in. przyjęte

założenia dotyczące liczebności populacji, tym samym zalecane jest pogłębienie przedstawionej propozycji wnioskodawcy w zakresie instrumentu dzielenia ryzyka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych 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, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED];
- 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, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED];
- 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, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED];
- 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, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED];

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatny, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej 1174.0 Pasyreotydy. Wnioskodawca zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Zespół Cushinga (ang. *Cushing's Syndrome*) 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 ACTH, stanowiące postać nadnerczową nadczynności (pierwotna nadczynność nadnerczy);
- egzogenne – spowodowane przyjmowaniem leków glikokortykosteroidowych.

Choroba Cushinga (CD, ang. *Cushing Disease*) stanowi najczęstszą postać zespołu Cushinga o etiologii endogennej.

Charakteryzującą chorobę Cushinga 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.

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.

Jedną z poważniejszych chorób towarzyszących CD jest osteoporoza. Zarówno niewielka, jak i mocno nasilona 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, natomiast około 70% chorych na chorobę Cushinga doświadcza złamań kości wynikających z wywołanej nadmiarem kortyzolu osteoporozy.

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.

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.

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.

Częstość występowania choroby Cushinga w populacji europejskiej szacuje się na 30/ 1 mln, a roczna zapadalność na 2-3/ 1 mln lub 1-10/ 1 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.

Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o odnalezione wytyczne można wskazać, że poza pasyreotydem, w leczeniu zespołu lub choroby Cushinga stosowana jest również terapia ketokonazolem, kabergoliną i metyraponem.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych lekami stosowanymi w terapii pacjentów z chorobą Cushinga, poza pasyreotydem, są ketokonazol, metyrapon, mitotan, etomidat, kabergolina, bromokryptyna, mifepristan. Ponadto eksperci wskazali na możliwość zastosowania radioterapii, leczenia operacyjnego, a także na brak aktywnego leczenia.

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. z 2019 r. poz. 65), w Polsce nie są refundowane produkty lecznicze we wskazaniu choroba Cushinga.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Signifor (pasyreotyd) wskazał ketokonazol, kabergolinę i metyrapon. Powyższe produkty lecznicze nie są finansowane ze środków publicznych. Ponadto ze względu na ich ograniczoną dostępność w Polsce, zdaniem Agencji jednym z komparatorów powinien być również brak aktywnego leczenia (leczenie wspomagające, BSC, ang. *Best Supportive Care*).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Signifor zawiera substancję czynną pasyreotyd i podawany jest domięśniowo w postaci zawiesiny do wstrzykiwań (opakowanie zawiera proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny).

Pasyreotyd (PAS) jest analogiem somatostatyny. 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.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Signifor obejmują wskazania:

- 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 analogami somatostatyny;
- leczenie choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

W obu wskazaniach tj. akromegalii oraz zespole Cushinga, lek ma status leku sierociego.

Wnioskowane wskazanie odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu leku. Zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego, lek ma być stosowany u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pasyreotydu oparto o jedno randomizowane badania Lacroix 2018 – badanie kliniczne III fazy, wieloośrodkowe, potrójnie zaślepienie, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu (domięśniowe podanie) u dorosłych ze zdiagnozowaną chorobą Cushinga. Do badania włączono 150 pacjentów, w tym do grupy PAS 10 mg – 74 oraz do grupy PAS 30 mg – 76. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Badanie zostało ocenione pod względem ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration na niskie w większości domen. Niemożliwa była ocena pod względem zaślepienia oceny wyników.

Ponadto do analizy włączono:

- badania obserwacyjne dotyczące kabergoliny:
 - Ferriere 2017 – retrospektywne, wieloośrodkowe badanie oceniające kabergolinę w monoterapii oraz kabergolinę w ramach terapii skojarzonej z inhibitorami steroidogenezy. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 62, w tym 9 chorych leczono kabergoliną w skojarzeniu z inhibitorami steroidogenezy. Mediana okresu obserwacji wynosiła 7 miesięcy. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;
 - Godbout 2010 – retrospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie oceniające kabergolinę u 30 pacjentów z chorobą Cushinga. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;
 - Vilar 2010 – badanie prospektywne, w ramach którego w pierwszych 6 miesiącach 12 pacjentom z przetrwałą chorobą Cushinga podawano kabergolinę, następnie 9

pacjentom, u których nie osiągnięto normalizacji stężenia UFC (ang. *urinary free cortisol*, wolny kortyzol w moczu) podawano przez kolejne 6 miesięcy kabergolinę równoległe z ketokonazolem. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;

- Pivonello 2009 – badanie prospektywne oceniające kabergolinę 20 pacjentom z przetrwałą chorobą Cushinga. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;
- badania obserwacyjne dotyczące ketokonazolu:
 - Espinosa-de-los-Monteros 2017 – badanie retrospektywne, oceniające ketokonazol u pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. Do badania włączono 84 chorych. W podgrupie 13 chorych stosujących KET w drugiej linii leczenia mediana czasu trwania terapii wynosiła 26 miesięcy. Jakość badania została oceniona na 6/8 pkt wg skali NICE;
 - Castinetti 2008 – badanie retrospektywne, oceniające ketokonazol. Do badania włączono 38 pacjentów z chorobą Cushinga. Średni czas obserwacji wynosił 23 miesiące, a średni czas trwania terapii w podgrupie chorych po zabiegu chirurgicznym wynosił 22,9 miesięcy. Jakość badania została oceniona na 6/8 pkt wg skali NICE;
 - Castinetti 2014 – badanie retrospektywne. W badaniu 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 hipersekcji w oczekiwaniu na operację. Średni czas trwania terapii wynosił 24,8 miesięcy. Jakość badania została oceniona na 6/8 pkt wg skali NICE.

Dodatkowo przedstawiono wyniki badania Fleseriu 2019 - przedłużona faza badania NCT01374906 (opublikowanego w Lacroix 2018). Mediana czasu leczenia pasyreotydem wynosiła 23,9 miesiąca. W fazie rozszerzonej badania brali udział pacjenci z mUFC (średni poziom wolnego kortyzolu w moczu) równym lub mniejszym od górnej granicy normy lub którzy odnieśli korzyści kliniczne w badaniu podstawowym i mogli kontynuować leczenie w fazie rozszerzonej badania (N=81).

Punkty końcowe w zakresie jakości życia odnosiły się do oceny w następujących skalach:

- skala 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;
- kwestionariusz SF 12v2 (ang. *The 12-item Short Form General Health Survey version 2*) - skrócony kwestionariusz oceny jakości życia składający się z 12 pytań, wersja 2. W przedmiotowej analizie oceniano składową dotyczącą zdrowia psychicznego (MCS, ang. *Mental Component Summary*) oraz fizycznego (PCS, ang. *Physical Component Summary*). Minimalna istotna różnica (MID) to zmiana względem wartości z początku badania wynosząca 3,0 punkty.

Skuteczność

Analiza wyników dla pasyreotydu (PAS) i aktywnych komparatorów (KAB, KET) w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia mUFC (średni poziom wolnego kortyzolu w moczu) wykazała:

- średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu równe lub mniejsze od górnej granicy normy, niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki, odnotowano (Lacroix 2018):

- w 7. miesiącu obserwacji:
 - u 41,9% osób przyjmujących PAS 10 mg;
 - u 40,8% osób przyjmujących PAS 30 mg;
- w 12. miesiącu obserwacji:
 - u 35,1% osób przyjmujących PAS 10 mg;
 - u 25,0% osób przyjmujących PAS 30 mg;
- średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu równe lub mniejsze od górnej granicy normy bez wcześniejszego zmniejszenia dawki w 7. miesiącu obserwacji odnotowano (Lacroix 2018):
 - u 28,4% osób przyjmujących PAS 10 mg;
 - u 31,6% osób przyjmujących PAS 30 mg;
- średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu równe lub mniejsze od górnej granicy normy oraz równe lub większe niż 50% zmniejszenie stężenia mUFC względem wartości początkowych odnotowano:
 - w 7. miesiącu obserwacji (Lacroix 2018):
 - u 5,4% osób przyjmujących PAS 10 mg;
 - u 13,2% osób przyjmujących PAS 30 mg;
 - w 12. miesiącu obserwacji u 7,5% osób przyjmujących KAB (Ferriere 2017);
 - w 24,8 miesiącu obserwacji (średni czas) u 24,8% osób przyjmujących KET (Castinetti 2014);
- średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu równe lub mniejsze od górnej granicy normy odnotowano:
 - w 6. miesiącu obserwacji:
 - u 36,6% osób przyjmujących KAB (Godbout 2010);
 - u 25,0% osób przyjmujących KAB 2,0-3,0 mg/tydz. (Vilar 2010);
 - w 12. miesiącu obserwacji:
 - u 50% osób przyjmujących KAB (Pivonello 2009);
 - u 39,6% osób przyjmujących KAB (Ferriere 2017);
 - w 24. miesiącu obserwacji u 40% osób przyjmujących KAB (Pivonello 2009);
 - w 22,9. miesiącu obserwacji (średni czas) u 58,8% osób przyjmujących KET (Castinetti 2008);
 - w 24,8. miesiącu obserwacji (średni czas) u 49,4% osób przyjmujących KET (Castinetti 2014);
 - w 26. miesiącu obserwacji (mediana) u 93,3% osób przyjmujących KET (Espinoza-de-los-Monteros 2017);

Analiza wyników dotyczących braku odpowiedzi na leczenie wykazała, że średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu większe od górnej granicy normy w 12. miesiącu obserwacji odnotowano:

- w grupie chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie w 7. miesiącu obserwacji (Lacroix 2018):
 - u 19,4% osób przyjmujących PAS 10 mg;
 - u 41,9% osób przyjmujących PAS 30 mg;

- w grupie chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie w 7. miesiącu obserwacji (Lacroix 2018):
 - u 41,9% osób przyjmujących PAS 10 mg;
 - u 48,9% osób przyjmujących PAS 30 mg;
- u 52,8% osób przyjmujących KAB (Ferriere 2017).

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):

- w 7. miesiącu obserwacji:
 - średnia zmiana wynosiła 5,7 pkt (95%CI: 1,4; 10,0) w grupie osób przyjmujących PAS 10 mg (zmiana nieistotna klinicznie);
 - średnia zmiana wynosiła 7,8 pkt (95%CI: 1,4; 10,0) w grupie osób przyjmujących PAS 30 mg (zmiana nieistotna klinicznie);
- w 12. miesiącu obserwacji:
 - średnia zmiana wynosiła 6,4 pkt (95%CI: 1,4; 10,0) w grupie osób przyjmujących PAS 10 mg (zmiana nieistotna klinicznie);
 - średnia zmiana wynosiła 7,0 pkt (95%CI: 1,4; 10,0) w grupie osób przyjmujących PAS 30 mg (zmiana nieistotna klinicznie).

W badaniu Lacroix 2018 zaobserwowano także poprawę w odniesieniu do jakości życia ocenianej według składowej dotyczącej zdrowia psychicznego (MCS) 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).

Wyniki badania Lacroix 2018 odnoszące się do stężenia ACTH (kortykotropina, hormon peptydowy przysadki mózgowej, ang. *adrenocorticotropic hormone*) wskazują, że u pacjentów przyjmujących pasyreotyd zaobserwowano redukcję stężenia ACTH w osoczu względem wartości wyjściowych (brak informacji o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).

Ponadto w badaniu Lacroix 2018 u pacjentów przyjmujących pasyreotyd zaobserwowano:

- redukcję stężenia ACTH w osoczu względem wartości wyjściowych (brak informacji o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic);
- redukcję stężenia nocnego kortyzolu w ślinie oraz stężenia kortyzolu w osoczu względem wartości wyjściowych (brak informacji o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic);
- wyższą częstość występowania wartości stężenia nocnego kortyzolu w ślinie w zakresie normy względem wartości wyjściowych (brak informacji o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic);
- u około 90% pacjentów przyjmujących pasyreotyd zaobserwowano poprawę lub brak zmian w objawach klinicznych choroby Cushinga;
- w 7. miesiącu badania odnotowano poprawę parametrów oceniających objawy kliniczne choroby Cushinga, która w większości przypadków utrzymywała się do 12. miesiąca badania;
- odsetek pacjentów z $\geq 20\%$ redukcją objętości guza przysadki w 12. miesiącu wynosił:
 - u 42,9% osób przyjmujących PAS 10 mg;
 - u 47,4% osób przyjmujących PAS 30 mg;

- odsetek pacjentów z <20% zmianą objętości guza przysadki w 12. miesiącu wynosił:
 - u 48,6% osób przyjmujących PAS 10 mg;
 - u 42,1% osób przyjmujących PAS 30 mg.
- redukcję mediany objętości guza względem wartości wyjściowej:
 - w 7. miesiącu obserwacji:
 - o 12% w grupie osób przyjmujących PAS 10 mg;
 - o 11,4% w grupie osób przyjmujących PAS 30 mg;
 - w 12. miesiącu obserwacji:
 - o 17,8% w grupie osób przyjmujących PAS 10 mg;
 - o 16,3% w grupie osób przyjmujących PAS 30 mg.

Bezpieczeństwo

Wyniki badania Lacroix 2018 w zakresie bezpieczeństwa w 12-miesięcznym okresie obserwacji wykazały:

- odnotowano dwa zgony u pacjentów przyjmujących pasyreotyd w dawce 30 mg;
- zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły:
 - u 98,6% osób przyjmujących PAS 10 mg;
 - u 100% osób przyjmujących PAS 30 mg;
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły:
 - u 28,4% osób przyjmujących PAS 10 mg;
 - u 22,4% osób przyjmujących PAS 30 mg;
- w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z pasyreotydem odnotowano:
 - u 7,3% osób reakcje związane z potencjalnym ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznej/immunogeniczności;
 - u 2% osób niewydolność nadnerczy;
 - u 2,7% osób niedokrwistość;
- w zakresie zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z pasyreotydem odnotowano:
 - ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem ogółem:
 - u 10,8% osób przyjmujących PAS 10 mg;
 - u 5,3% osób przyjmujących PAS 30 mg;
 - u 93,3% osób zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem ogółem;
 - u 46,7% osób hiperglikemię;
 - u 32% osób biegunkę;
 - u 31,3% osób kamicy żółciową;
 - u 20,7% osób cukrzycę;
 - u 14,7% osób nudności;
 - u 11,3% osób ból brzucha;

- o u 10% osób zmęczenie.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie NCT01374906 wykazało:

- poziom stężenia wolnego kortyzolu w moczu (mUFC) większy od górnej granicy normy osiągnięto u 51,9% pacjentów;
- w 24 miesiącu poziom stężenia wolnego kortyzolu w moczu był kontrolowany u 64,3% pacjentów;
- spośród pacjentów, którzy byli leczeni w 36 miesiącu badania, poziom mUFC był kontrolowany u 72,2%;
- spośród 35 pacjentów z mierzalnym guzem w momencie wejścia do fazy podstawowej badania i w 24 miesiącu leczenia, $\geq 20\%$ 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;
- spośród zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowano hiperglikemię (23,5%), zapalenie nosogardzieli (19,8%), kamice żółciową (18,5%) i biegunkę (17,3%);
- odnotowano jeden zgon z powodów sercowo-naczyniowych (zgon uznano za niezwiązany z leczeniem).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Signifor, po domięśniowym podaniu leku, zaobserwowano działania niepożądane występujące:

- bardzo często ($\geq 1/10$): zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiperglikemia i cukrzyca; zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, ból brzucha; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: kamica żółciowa; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia;
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość; zaburzenia endokrynologiczne: niewydolność nadnerczy; zaburzenia metabolizmu i odżywiania: cukrzyca typu 2, zaburzenia tolerancji glukozy, zmniejszony apetyt; zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, zawroty głowy; zaburzenia serca: bradykardia zatokowa (termin obejmuje bradykardię i bradykardię zatokową), wydłużenie odstępu QT; zaburzenia żołądka i jelit: wzdęcia, wymioty; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie pęcherzyka żółciowego (termin obejmuje zapalenie pęcherzyka żółciowego w tym ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego), cholestaza; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, świąd; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (termin obejmuje ból w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, reakcję w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia); nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych: wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenia aktywności lipazy;
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych: wzrost aktywności amylazy, wydłużenie czasu protrombinowego.

Zgodnie z informacją przedstawioną w ChPL Signifor, dane te zostały przedstawione na podstawie badań z postacią domięśniową pasyreotydu stosowaną u pacjentów z akromegalią i chorobą Cushinga.

Na stronie Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) odnaleziono informację za okres styczeń-marzec 2019 dotyczącą możliwości wystąpienia u pacjentów leczonych pasyreotydem kwasicy ketonowej.



Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) oraz Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*)

Ograniczenia

Na wiarygodność analizy wpływają następujące aspekty:

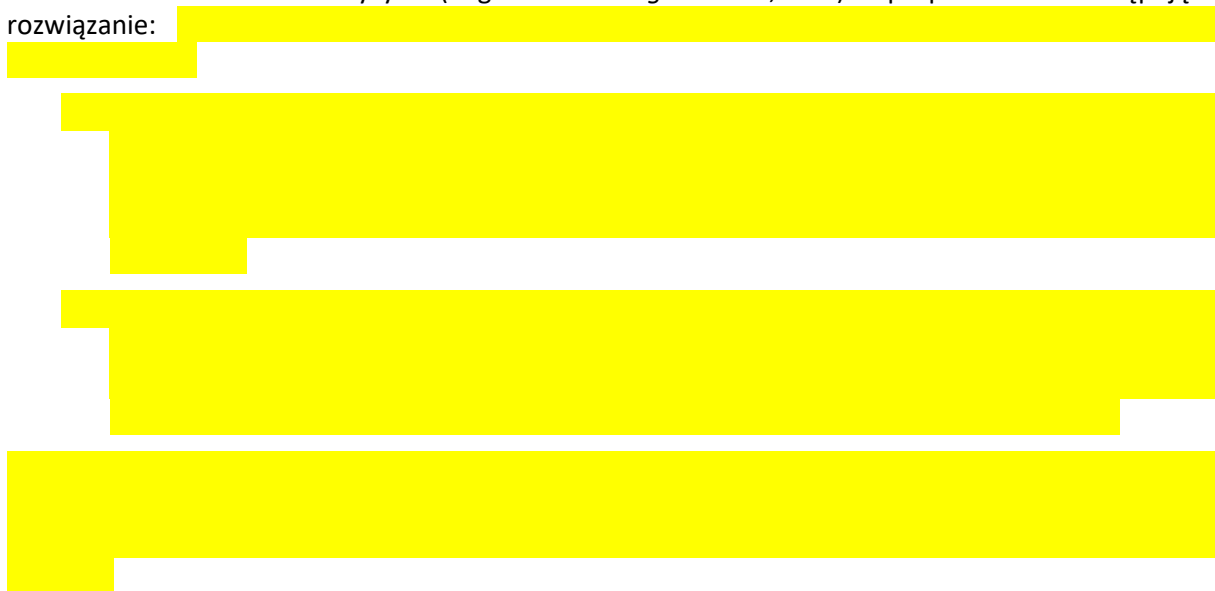
- porównanie pasyreotydu względem ketokonazolu i kabergoliny zostało przeprowadzone wyłącznie poprzez jakościowe zestawienie wyników. Zestawienie to pomimo uwzględnienia najlepszych aktualnie dostępnych dowodów naukowych zostało opracowane na podstawie badania randomizowanego (PAS) oraz badań obserwacyjnych dla komparatorów i ma charakter wyłącznie jakościowy. W związku z powyższym wnioskowanie na podstawie wskazanego porównania obarczone jest wysokim ryzykiem;
- okresy obserwacji w badaniach dla ketokonazolu zostały przedstawione jako średnie/mediany a część chorych była poddana tej terapii znacznie dłużej, przez co wnioskowanie może być obarczone znacznym ryzykiem przeszacowania wielkości efektu zdrowotnego uzyskanego w tej grupie osób;
- wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie w badaniach dotyczących komparatorów obciążone są znaczącym ryzykiem przeszacowania z uwagi na różnice w sposobie raportowania danych w badaniu dla PAS względem badań dla komparatorów;
- w analizie nie uwzględniono oceny bezpieczeństwa ketokonazolu;
- nie odnaleziono badań dotyczących metyraponu, tym samym nie można odnieść skuteczności i bezpieczeństwa PAS do tego komparatora;
- nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Na niepewność analizy wpływa:

- pominięcie przy zestawieniu wyników bezpieczeństwa dla pasyreotydu i kabergoliny kwestii hiperglikemii, która w badaniu Lacroix 2018 wystąpiła u blisko połowy pacjentów przyjmujących pasyreotydy. 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;

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jako instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) zaproponowano następujące rozwiązanie:



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (CUA) oraz analizy konsekwencji kosztów (CCA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Przyjęto horyzont czasowy, odpowiadający dożywowaniu.

W modelu ekonomicznym uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty zabiegów, koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i powikłań, koszty chorób współistniejących.

Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Zgodnie z wynikami analizy konsekwencji kosztów (CCA) 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.

Wyniki CCA wykazały, że całkowity koszt terapii wynosi:

- terapia PAS:
 - z perspektywy NFZ - [redacted] z RSS ([redacted] bez RSS);
 - z perspektywy wspólnej – [redacted] z RSS ([redacted] bez RSS);
- terapia KET:
 - z perspektywy NFZ – [redacted]
 - z perspektywy wspólnej – [redacted]
- terapia MET:
 - z perspektywy NFZ – [redacted]
 - z perspektywy wspólnej – [redacted]
- terapia KAB:
 - z perspektywy NFZ – [redacted]
 - z perspektywy wspólnej – [redacted]

Zgodnie z wynikami CUA stosowanie pasyreotydu w miejsce komparatorów z perspektywy NFZ jest [redacted]

Wartość oszacowanego inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*, ICUR) z perspektywy NFZ wynosi:

- dla porównania PAS vs. KET - [redacted]
- dla porównania PAS vs. MET - [redacted]
- dla porównania PAS vs. KAB - [redacted]

Oszacowana wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki z perspektywy wspólnej dla porównań PAS vs. KET oraz PAS vs. KAB również wskazują, że stosowanie PAS w miejsce komparatorów jest [redacted] – ICUR wyniósł [redacted] w wariancie z RSS oraz [redacted] w wariancie bez RSS. 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] w wariancie bez RSS – ICUR wynosi [redacted] i znajduje się poniżej wartości progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast w wariancie z RSS PAS jest terapią [redacted] względem MET.

Wyniki analizy progowej wskazują, że z perspektywy wspólnej cena zbytu netto leku, przy której ICUR byłby równy progowi opłacalności, względem KET wynosi [redacted], względem MET [redacted], natomiast względem KAB wynosi [redacted] dla każdej z prezentacji produktu leczniczego Signifor.

Przeprowadzana analiza wrażliwości wykazała:

- CCA:

– CUA:

Ograniczenia

Analiza ekonomiczna opiera się na przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie klinicznej, w związku z czym należy uznać, że ograniczenia odnoszące się do tej analizy mają również zastosowanie przy ocenie ekonomicznej.

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.

Ponadto na wiarygodność wnioskowania w oparciu przedstawione wyniki wpływają:

- w modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy, co jest podejściem poprawnym. Jednak w związku z brakiem danych długookresowych, oszacowania w dożywotnim horyzoncie czasowym są obarczone niepewnością;
- 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;
- w analizie klinicznej nie przedstawiono dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa MET, tym samym analiza ekonomiczna nie opiera się w zakresie efektów zdrowotnych na analizie klinicznej
- w modelu przyjęto ceny komparatorów na podstawie danych pozyskanych z hurtowni farmaceutycznych. W analizie nie podano również nazw produktów leczniczych, których ceny wykorzystano do oszacowania kosztu terapii KET i MET. W związku z powyższym nie była możliwa ich weryfikacja;

- w analizie nie przeprowadzono porównania z brakiem aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego, BSC), które bardziej odpowiadałoby polskiej praktyce klinicznej.

Dodatkowo w kontekście wiarygodności wyników CUA, należy zwrócić również uwagę na wyniki analizy ekonomicznej, będącej załącznikiem do wniosku o objęcie refundacją KET (AWA Ketoconazole HRA 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm)

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

W omawianym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji z uwagi na brak refundowanego komparatora.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego leku Signifor (pasyreotyd, PAS) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] w I roku refundacji oraz ok. [redacted] w II roku refundacji.

W ramach analizy uwzględniono 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).

Wyniki podstawowej analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku objęcia leku Signifor refundacją wydatki płatnika publicznego wzrosną o:

- w wariantcie nie uwzględniającym RSS:
 - ok. [redacted] w I roku refundacji
 - ok. [redacted] w II roku refundacji;
- w wariantcie uwzględniającym RSS;
 - ok. [redacted] w I roku refundacji;
 - ok. [redacted] w II roku refundacji.

W perspektywie wspólnej, łączne wydatki w populacji docelowej wzrosną w wariantcie bez RSS o [redacted] w I roku refundacji i o [redacted] w II roku refundacji. Po wprowadzeniu instrumentu podziału ryzyka nakłady spadną o [redacted] i o [redacted] w odpowiednio I i II roku refundacji, co stanowi [redacted] zmianę bieżących wydatków płatnika publicznego.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że inkrementalne wydatki wyniosą:

- z perspektywy NFZ:
 - w scenariuszu minimalnym:
 - ok. [redacted] w I roku refundacji;
 - ok. [redacted] w II roku refundacji;
 - w scenariuszu maksymalnym:
 - ok. [redacted] w I roku refundacji;
 - ok. [redacted] w II roku refundacji;
- z perspektywy wspólnej:
 - w scenariuszu minimalnym:
 - ok. [redacted] w I roku refundacji;
 - ok. [redacted] w II roku refundacji;
 - w scenariuszu maksymalnym:
 - ok. [redacted] w I roku refundacji;
 - ok. [redacted] w II roku refundacji.

Analiza wrażliwości wykazała również, że w wariantcie uwzględniającym perspektywę płatnika publicznego, zarówno z RSS i bez, zmiana parametrów oraz wybór alternatywnego scenariusza nie wpłynie na wnioski płynące z analizy. [redacted]

Ponadto analiza wrażliwości wykazała, że przy założeniu, iż [redacted] chorych nie otrzymuje aktywnego leczenia, pozytywna decyzja o refundacji pasyreotydu spowoduje [redacted]

[redacted] W opinii Agencji powyższe wyniki są najbardziej wiarygodne.

Ograniczenia

Największym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaniem docelowej populacji. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego odsetek osób, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego i u których oceniany lek byłby faktycznie stosowanych wynosi ok. 70-80%. Przyjęta w modelu 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.

Ponadto w modelu uwzględniono koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.

Dodatkowo na wiarygodność analizy wpływa:

- w analizie podstawowej nie uwzględniono wśród komparatorów braku aktywnego leczenia (BSC). Bardziej wiarygodne wydają się wyniki analizy wrażliwości, zakładającej, że część chorych nie otrzymuje aktywnego leczenia;
- [redacted]
- z otrzymanego stanowiska eksperckiego 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, że według jednego z ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów u około 50% chorych należących do populacji docelowej leczone są jedynie powikłania (np. nadciśnienie, osteoporoza i cukrzyca);
- w analizie wrażliwości wzięto pod uwagę wariant, w którym wykorzystano uśredniony odsetek chorych stosujących farmakoterapię bez normalizacji, w którym konserwatywnie założono, [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej uwagi eksperta do poszczególnych części programu:

- badania przy kwalifikacji do leczenia – „ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaka przysadki (guz o średnicy ≥ 1 cm)” powinna być wymagana jeśli guz dochodzi do skrzyżowania nerwów wzrokowych w badaniu MR;
- monitorowanie leczenia – założono, że „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 >10 mm) co 6 miesięcy przez cały okres trwania leczenia”. Ekspert wskazał, że u pacjentów z niewidoczną zmianą ogniskową w MR przysadki nie są konieczne tak częste kontrole MR;

- kryteria włączenia – proponuje się przeprowadzenie także badania INR i albuminy.

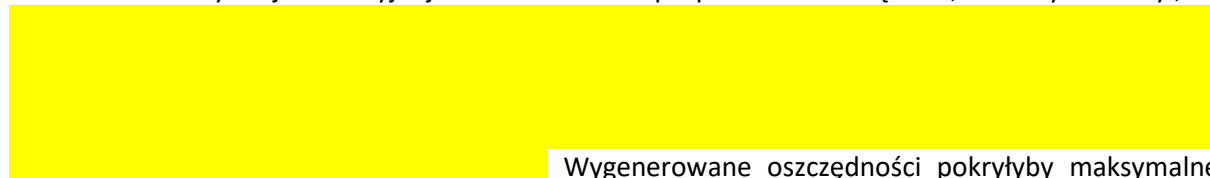
Ponadto w zapisach programu lekowego nie doprecyzowano, czy istnieje możliwość ponownego włączenia do programu pacjentów, którzy zakończyli terapię pasyreotydem w ramach proponowanego programu lekowego zgodnie z kryteriami wyłączenia. Eksperti kliniczni wskazują na możliwość ponownego włączenia pacjentów, takich jak: pacjenci z uciskiem skrzyżowania nerwów wzrokowych po odbarczającym leczeniu neurochirurgicznym; pacjenci po leczeniu chirurgicznym objawowej kamicy żółciowej; po wyrównaniu czynności tarczycy, uzyskaniu kontroli cukrzycy łącznie ok. 10% pacjentów.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym założył, że



Wygenerowane oszczędności pokryłyby maksymalne wydatki inkrementalne płatnika publicznego wynikające z objęcia refundacją leku Signifor.

Należy jednak podkreślić, że nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia możliwości wprowadzenia w praktyce zaproponowanego rozwiązania. W związku z powyższym można stwierdzić, że przedstawione rozwiązanie częściowo spełnia wymogi formalne, aczkolwiek najprawdopodobniej nie będzie mieć zastosowania w praktyce.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z chorobą Cushinga:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 (USA);
- Endocrine Society (ES) 2015 (USA);
- European Registry on Cushing's Syndrome (ERCUSYN) 2018 (Europa);
- European Society of Endocrinology (ESE) 2018 (Europa).

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 pasyreotydy. Wytyczne NCCN 2019 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 pasyreotydy 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 pasyreotydy.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące stosowania w chorobie Cushinga pasyreotydu podawanego domięśniowo – negatywną rekomendację HAS (Haute Autorite De Sante) 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.

Ponadto znaleziono informację, że All Wales Medicines Strategy Group (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.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.08.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.803.2019.4.MN; PLR.4600.804.2019.4.MN; PLR.4600.805.2019.4.MN; PLR.4600.806.2019.4.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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; 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; 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; 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku w sprawie oceny leku Signifor (pasireotidum) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku w sprawie oceny leku Signifor (pasireotidum) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”
2. Raport nr OT.4331.47.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego: »Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)«”. Data ukończenia: 25 października 2019.