



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Isturisa (osilodrostat) we wskazaniu:

leczenie endogennego zespołu Cushinga u osób dorosłych

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**
010/2020

Data ukończenia: 19.02.2021

Wykaz wybranych skrótów

ACC	Rak kory nadnerczy (ang. <i>Adrenal Cortical Carcinoma</i>)
ACTH	Hormon adrenokortykotropowy, kortykotropina
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BDI	Skala Depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Inventory</i>)
CD	Choroba Cushinga (ang. <i>Cushing Disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności
CRH	Kortykoliberyna, hormon uwalniający kortykotropinę (ang. <i>Corticotropin-Releasing Hormone</i>)
CS	Zespół Cushinga (ang. <i>Cushing Syndrome</i>)
CushingQoL	Kwestionariusz jakości życia Cushinga
CYP11B1	11 β -hydroksylaza – enzym odpowiedzialny za ostatni etap biosyntezy kortyzolu w nadnerczach
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
DXA	Densytometria (ang. <i>Dual-energy X-ray Absorptiometry</i>)
EAS	Ektopowy ACTH-zależny zespół Cushinga
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz użyteczności stanów zdrowia
ERCUSYN	<i>The European Register on Cushing's Syndrome</i>
ES	<i>The Endocrine Society</i>
ESE	<i>The European Society of Endocrinology</i>
EU	Unia Europejska (ang. <i>European Union</i>)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
FT4	Fracja wolna od tyroksyny
GGN/U LN	Górna granica normy (ang. <i>Upper Limit of Normal</i>)
GSK	Glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (ang. Institute for Quality and Efficiency in Health Care)</i>
KE	Komisja Europejska
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LLN	Dolna granica normy (ang. <i>Lower Limit of Normal</i>)
LYG	Zaoszczędzone lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)

MedDRA	Klasyfikacja układów i narządów
MID	Minimalna istotna różnica (ang. <i>Minimal Important Difference</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
mUFC	Średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu
NCCN	<i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Odstęp QT/QTc	Fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T, obejmujący wspólny czas trwania zespołu QRS, odcinka ST i załamka T
PLN	Złoty – podstawowa jednostka monetarna w Polsce
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>)
RW	Okres wycofania z randomizacji (ang. <i>Randomized Withdrawal</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
T3	Trójiodotyronina
T4	Tyroksyna
TRH	Tyreoliberyna
TSH	Tyreotropina
TSS	Przezklinowa selektywna adenomektomia przysadki
UFC	Stężenie wolnego kortyzolu w moczu
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States of America</i>)
USD	Dolar amerykański
Wytuczne AOTMiT	Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
Zorginstituut Nederland	<i>Care Institute Netherlands</i>

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Kluczowe informacje/podsumowanie	6
2. Przedmiot analizy	10
3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	11
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	11
3.1.1. Informacje ogólne	11
3.1.2. Kryteria populacji docelowej	12
3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	13
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	13
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	18
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	20
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ.....	20
3.4.2. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu	20
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	21
4. Wielkość populacji docelowej	23
4.1. Szacowanie wielkości populacji	23
4.2. Podsumowanie szacowania populacji	23
5. Jakość dowodów naukowych	24
5.1. Opis badań rejestracyjnych leku	24
5.1.1. Opis komparatora	27
5.1.2. Punkty końcowe	28
5.1.3. Ocena jakości badania	28
5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	29
5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	29
5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	29
6. Ocena siły interwencji.....	31
6.1. Ocena skuteczności klinicznej	31
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	33
6.3. Podsumowanie siły interwencji	34
7. Ocena farmakoekonomiczna	36
7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia	36
7.1.1. Analiza kliniczna	36
7.1.2. Analiza ekonomiczna.....	36
7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	36
7.3. Model farmakoekonomiczny	37

7.3.1.	Analiza kliniczna	37
7.3.2.	Analiza ekonomiczna.....	37
7.4.	Wyniki modelu farmakoekonomicznego	37
7.4.1.	Analiza kliniczna	37
7.4.2.	Analiza ekonomiczna.....	37
7.5.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	37
7.6.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	37
7.7.	Dyskusja analiz farmakoekonomicznych	38
8.	Ocena niepewności wnioskowania	39
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	39
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	39
8.3.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	39
8.4.	Niepewności związane z modelowaniem	39
8.5.	Niepewność dodatkowych danych.....	39
9.	Wnioski.....	40
9.1.	Jakość materiału dowodowego.....	40
9.2.	Siła interwencji	40
9.3.	Analiza farmakoekonomiczna	40
9.4.	Niepewności wnioskowania	40
10.	Piśmiennictwo	41
11.	Załączniki	43
11.1.	Cennik technologii lekowych.....	43
11.2.	Strategie wyszukiwania publikacji.....	44
11.2.1.	Strategia wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych	44
11.3.	Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych	45
11.4.	Fragmenty EPAR dla leku Isturisa	48

1. Kluczowe informacje/podsumowanie

1. CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Isturisa (osilodrostat) 1 mg tabletki powlekane, 60 tabl.

Isturisa (osilodrostat) 5 mg tabletki powlekane, 60 tabl.

Isturisa (osilodrostat) 10 mg tabletki powlekane, 60 tabl.

Kod ATC: H02CA02 – Antykortykosteroidy.

Produkt leczniczy Arikayce liposomal ma status leku sierocego.

Zalecana dawka początkowa to 2 mg dwa razy na dobę. Dawkę można stopniowo zwiększać (początkowo o 1 lub 2 mg) w oparciu o indywidualną odpowiedź na leczenie i tolerancję, w celu osiągnięcia prawidłowego stężenia kortyzolu. Maksymalna dawka leku wynosi 30 mg dwa razy na dobę.

2. OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zdefiniowanie stanu klinicznego

Produkt leczniczy Isturisa jest wskazany w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u osób dorosłych.

Kod ICD-10: E24 Zespół Cushinga.

Zespół Cushinga (ang. *Cushing Syndrome*, CS) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów (GSK) w organizmie. Nadmiar hormonu może mieć pochodzenie:

- endogenne – obejmuje wszystkie przypadki nadmiernego wydzielania glikokortykosteroidów przez korę nadnerczy, niezależnie od przyczyny tego zaburzenia;
- egzogenne – spowodowane przyjmowaniem leków glikokortykosteroidowych¹.

Endogenny zespół Cushinga to grupa rzadkich chorób o szacunkowej ogólnej częstości występowania od 0,7 do 2,4 na milion mieszkańców rocznie według EMA.

Choroba Cushinga stanowi najczęstszą postać zespołu Cushinga o etiologii endogennej (odpowiada za ok. 70% przypadków CS). Zachorowanie na chorobę Cushinga czterokrotnie zwiększa ryzyko zgonu w porównaniu populacją ogólną. W przypadku wystąpienia choroby z niepoddającą się kontroli hiperkortyzolemią 50% chorych umiera w okresie 5 lat od diagnozy.

Zapadalność wynosi 0,1-1/100 000 przypadków w ciągu roku.

Chorują głównie dorosłe kobiety (4-8 razy częściej niż mężczyźni) w wieku 20-40 lat.

Nie zidentyfikowano danych GBD dotyczących średnich wag niesprawności oraz wskaźników utraconych lat życia (YYL) dla choroby i zespół Cushinga.

Choroba Cushinga daje objawy somatyczne w postaci charakterystycznego wyglądu sylwetki z otyłością typu centralnego, zanikiem mięśni kończyn, cienką, zaczerwienioną i łatwo siniaczącą się skórą. U znaczącej części chorych wygląd ciała prowadzi do mocno obniżonej samooceny oraz pojawiających się stanów depresyjnych.

Pierwszą linią leczenia choroby Cushinga jest zabieg chirurgiczny – przezklinowa selektywna adenomektomia przysadki (TSS). Jeżeli zabieg nie przynosi spodziewanego efektu, wdrażane jest leczenie drugiej linii, którym może powtórny zabieg chirurgiczny, radioterapia lub obustronna adrenaektomia. Leczenie farmakologiczne jest zalecane w okresie przedoperacyjnym bądź jako terapia dla chorych, którzy nie mogą zostać poddani zabiegowi operacyjnemu, lub u których nie przyniósł on skutku.

Rokowanie, co do wyleczenia jest dobre, gdyż skuteczność leczenia operacyjnego w wiodących ośrodkach neurochirurgicznych przekracza 90%, jednak na dalsze rokowania wpływa poziom zaawansowania powikłań i hiperkortyzolemii – wczesne rozpoznanie i skuteczne leczenie może spowodować ustąpienie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Osoby wyleczone z choroby Cushinga wymagają dalszego nadzoru, gdyż u 20% chorych dochodzi do nawrotu choroby.

Wytyczne praktyki klinicznej

Żadne z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej nie uwzględniają w zaleceniach stosowania ocenianej technologii.

¹ Mahta Sp. z o.o., *Signifor® (pasyreotydy) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga*, APD, Warszawa 2019, str. 12.

Wytyczne ES 2015 jako leczenie farmakologiczne wpływające bezpośrednio na czynność wydzielniczą guza przysadki u pacjentów z chorobą Cushinga (CD) zalecają kabergolinę i pasyreotydy.

Wytyczne NCCN 2.2020 w zakresie postępowania z łagodnymi guzami zalecają postępowanie zgodnie z wytycznymi ES 2015.

Europejskie wytyczne ERCUSYN 2018 wymieniają zastosowanie pasyreotydu i kabergoliny jako terapii będących jeszcze w fazie badań. Ponadto sugerują, iż metyrapon i ketokonazol mogą być stosowane w okresie przedoperacyjnym w celu opanowania objawów hiperkortyzolemii.

Według europejskich wytycznych ESE 2018 pasyreotydy jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu choroby Cushinga ukierunkowanym na czynność wydzielniczą guza przysadki.

Wcześniejsze oceny Agencji

Przedmiotem oceny AOTMiT dotyczącej wskazania: zespół Cushinga, były trzy substancje czynne: metyrapon, pasyreotydy oraz ketoconazolum.

Produkt leczniczy Metopirone (metyrapon) w 2020 r. uzyskał pozytywną opinię w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD-10: E24) po wcześniejszej ocenie z roku 2015, w której Prezes Agencji i Rada Przejrzystości uznali za niezasadne objęcie metyraponu refundacją we wskazaniu: endogenne zespoły Cushinga w ramach programu lekowego „Leczenie metyraponem pacjentów z hiperkortyzolemią (ICD-10 E24.0, E24.3, E24.8, E24.9)”.

Produkt leczniczy Ketoconazole HRA (ketoconazolum) w 2018 r. uzyskał negatywną opinię w sprawie objęcia refundacją we wskazaniu: leczenie endogenne zespoły Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

W 2018 r. Rada Przejrzystości nie zajęła stanowiska w sprawie kontynuacji refundacji produktów leczniczych, zawierających substancję czynną ketoconazolum we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: choroba Cushinga, ze względów formalnych, po wcześniejszej ocenie z roku 2016, w której uznano za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających ketoconazolum, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Produkt leczniczy Signifor (pasyreotydy) uzyskał pozytywną ocenę Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)” w 2019 r., pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. W 2018 r. uznano również za zasadne finansowanie pasyreotydu ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0).

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, u pacjentów z chorobą Cushinga po niepowodzeniu leczenia operacyjnego można zastosować metyrapon, ketokonazol, kabergolinę, mitotan lub pasyreotydy.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. żadna z wymienionych powyżej substancji nie jest refundowana w Polsce we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD10: E24). Wydaje się zasadnym, aby decyzja o wyborze opcji terapeutycznej uwzględniała analizę wszystkich opcji w ocenianym wskazaniu oraz wybór najlepszej z nich.

W ramach programu lekowego: Leczenie akromegalii (B.99.), refundowany jest produkt leczniczy Signifor (pasyreotydy) który dwukrotnie uzyskał pozytywne opinie AOTMiT w sprawie finansowania we wskazaniu: zespół Cushinga/choroba Cushinga.

W ramach chemioterapii: w leczeniu objawowym zaawansowanego raka kory nadnerczy (nieoperacyjnego, z przerzutami, wznów nowotworów), refundowany jest produkt leczniczy Lysodren (mitotan).

3. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Według danych NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia) liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) ≥ 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. oraz 440 osób w 2018 r.

Na podstawie danych NFZ, oszacowań liczby nowych zachorowań na podstawie informacji z GUS dotyczących stanu ludności Polski oraz współczynnika zapadalności dla choroby Cushinga wynoszącego 0,1–1/100 000 przypadków w ciągu roku, można szacować, iż populacja mająca docelowo podlegać terapii osilodrostatem będzie stale rosła osiągając liczbę mieszczącą się w przedziale 300–500 osób w kolejnych latach.

Ze względu na specyfikę prowadzonej oceny należy podkreślić, że podane oszacowania są maksymalne i odnoszą się do całej populacji, która może kwalifikować się do terapii ocenianym lekiem.

4. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne (C2301) dla produktu Isturisa w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną trwałą lub nawracającą chorobą Cushinga występującą *de novo*, u których nie można było wykonać operacji. Było to wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III z randomizacją, którego czas obserwacji wynosił 48 tygodni.

W badaniu rejestracyjnym skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią po zakończeniu okresu z losowym odstawieniem leczenia (8 tygodniowy okres randomizacji liczony od rozpoczęcia 27 tygodnia badania do zakończenia 34 tygodnia) w grupie pacjentów losowo przydzielonych do kontynuacji aktywnego leczenia, w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo.

Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia i wyleczenia pacjentów z endogennym zespołem Cushinga po terapii osilodrostatem nie stanowiły pierwszorzędowych punktów w badaniu rejestracyjnym. Skuteczność leku oceniano za pomocą zastępczych punktów końcowych w związku z czym badanie nie dostarcza dowodów na to, że leczenie produktem Isturisa przedłuża życia chorych.

Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza użyteczności stanów zdrowia EQ-5D, kwestionariusza jakości życia Cushinga (CushingQoL) oraz skali depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*, BDI).

Do ograniczeń próby klinicznej należą przede wszystkim krótki (trwający 8 tygodni) okres randomizacji oraz nieliczna populacja wynikająca z rozpowszechnienia choroby (tj. jej rzadkości).

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Wybór placebo uniemożliwia wskazanie najlepszego leku. Porównanie pośrednie są mniej wiarygodne i nie zostały uwzględnione w obecnie stosowanej metodologii.

5. OCENA SIŁY INTERWENCJI

Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia i wyleczenia pacjentów z endogennym zespołem Cushinga po terapii osilodrostatem nie stanowiły pierwszorzędowych punktów w badaniu rejestracyjnym.

Podczas badania zaobserwowano poprawę jakości życia u wszystkich pacjentów w stosunku do uzyskanych wartości wyjściowych, lecz nie udało się wykazać, że stwierdzone różnice osiągnęły poziom istotności statystycznej (brak dowodów na istnienie różnic).

Ocena wartości zaobserwowanej poprawy wyników w zakresie depresji (zmiany istotne statystycznie) jest niemożliwa ze względu na brak porównania wyników jakości życia uzyskanych dla depresji z innym leczeniem przeciwdepresyjnym oraz brak informacji o stosowanych u pacjentów lekach przeciwdepresyjnych.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy i najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy. Osilodrostat wykazał przewagę nad placebo w 34. tygodniu badania. Całkowity odsetek odpowiedzi w ramieniu osilodrostatu był wyższy i wyniósł 86,1% (95% CI: 70,5; 95,3) w porównaniu do ramienia placebo, w której wyniósł 29,4% (95% CI: 15,1; 47,5). Mediana stężenia mUFC zmniejszyła się do 62,5nmol/24h (zmiana o -84,1% względem wartości wyjściowych, n=125) w tygodniu 12, do 75,5nmol/24h (-82,3%, n=125) w tygodniu 24 oraz do 63,3nmol/24h (-87,9%, n=108) w tygodniu 48.

Wyniki badania rejestracyjnego pokazują, że osilodrostat skutecznie obniża mUFC u pacjentów z chorobą Cushinga oraz, że efekt utrzymuje się do co najmniej 48 tygodni. Natomiast, ograniczone dane długoterminowe wykazały, że działanie osilodrostatu może utrzymywać się na dłużej ale wielkość obserwowanej populacji uniemożliwia formułowanie wniosków dotyczących długotrwałego bezpieczeństwa w porównaniu do długotrwałej skuteczności.

Wyniki leczenia lekiem i placebo są trudne do interpretacji – szczególnie stosunkowo duży odsetek ustąpienia choroby przy zastosowaniu placebo (ok. 30%) (jeśli przyjąć, że uzyskanie prawidłowej kortyzolemii jest miarą wyleczenia).

U wszystkich pacjentów podczas badania wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęściej występowały: nudności (42%), ból głowy (34%), zmęczenie (28%) i niewydolność kory nadnerczy (28%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że w obu grupach pacjentów (leczonych osilodrostatem oraz przyjmujących placebo) odsetek występowania działań niepożądanych wynosił kolejno 72% dla osilodrostatu i 66% dla placebo.

Krótki horyzont czasowy badania skutkuje brakiem informacji na temat występowania działań niepożądanych i zgonów w trakcie długotrwałej terapii osilodrostatem. Wielkość populacji objętej obserwacją uniemożliwia wykrycie istotnych, ale rzadkich działań niepożądanych (np. przedwczesne zgony jako SAE).

Brak informacji na temat postępowania z pacjentami, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane oraz brak danych o efektach tych działań uniemożliwia dokładniejszą ocenę znaczenia występujących objawów.

6. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstępują od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Koszty terapii

Na podstawie danych z [redacted] obliczono średnią cenę za 1 mg ocenianej technologii lekowej. Oszacowany średni koszt rocznej terapii produktem Isturisa wyniósł [redacted] PLN.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Isturisa zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL.

Tabela 1. Oszacowanie kosztów terapii

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Powtórzenie dawki na dobę	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7	8=2x5x6x7
Oceniana technologia: Isturisa 2 mg – dawka minimalna/początkowa							
Osilodrostat	2	2	1	2	365	[redacted]	[redacted]
Oceniana technologia: Isturisa 4,5 mg – dawka średnia/podtrzymująca							
Osilodrostat	4,5	2	1	2	365	[redacted]	[redacted]
Oceniana technologia: Isturisa 30 mg – dawka maksymalna							
Osilodrostat	30	2	1	2	365	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących leku Isturisa.

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych odnaleziono informacje o dokumentach będących trakcie realizacji oraz o szacowaniach rocznych kosztów terapii osilodrostatem na pacjenta w Niemczech, które określono na: 10 962,78–269 985,39 EUR (49 175,74–1 211 073,46 PLN) z 16% VAT oraz 11 263,72–277 400,73 EUR (50 525,67–1 244 336,45 PLN) z 19% VAT przy uwzględnieniu jedynie kosztów leków.

7. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym: oparcia wyników odnoszących się do skuteczności na zastępczych punktach końcowych, krótkiego czasu trwania badania oraz braku porównania terapii osilodrostatem z leczeniem inną substancją aktywną.

Dodatkowo możliwe jest przeszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Isturisa.

Znaczenie tych niepewności mogłoby być zmniejszone w przypadku zastosowania stosownych mechanizmów RSS.

2. Przedmiot analizy

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Isturisa, tabletki powlekane, 1 mg, 60 tabl. Isturisa, tabletki powlekane, 5 mg, 60 tabl. Isturisa, tabletki powlekane, 10 mg, 60 tabl.
Substancja czynna	Osilodrostat
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Isturisa jest wskazany w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u osób dorosłych. Kod ICD-10: E24 Zespół Cushinga
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs).
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa to 2 mg dwa razy na dobę. Dawkę można stopniowo zwiększać (początkowo o 1 lub 2 mg) w oparciu o indywidualną odpowiedź na leczenie i tolerancję, w celu osiągnięcia prawidłowego stężenia kortyzolu. Maksymalna dawka leku wynosi 30 mg dwa razy na dobę.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania	Osilodrostat jest inhibitorem syntezy kortyzolu. Osilodrostat silnie hamuje 11 β -hydroksylazę (CYP11B1), enzym odpowiedzialny za ostatni etap biosyntezy kortyzolu w nadnerczach. Zahamowanie CYP11B1 wiąże się z akumulacją prekursorów takich jak 11-dezoksykortyzol oraz przyspieszeniem biosyntezy hormonów nadnerczy, w tym androgenów. W chorobie Cushinga spadek stężenia kortyzolu w osoczu stymuluje także wydzielanie ACTH w mechanizmie sprzężenia zwrotnego, co przyspiesza biosyntezę steroidów.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: antykortykosteroidy, kod ATC: H02CA02
Status leku sierocego	Na podstawie decyzji wykonawczej KE z dnia 15.10.2014 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady.
Data dopuszczenia do obrotu	09.01.2020 r. Isturisa 1 mg tabletki powlekane: EU/1/19/1407/001 Isturisa 5 mg tabletki powlekane: EU/1/19/1407/002 Isturisa 10 mg tabletki powlekane: EU/1/19/1407/003
Podmiot odpowiedzialny	Recordati Rare Diseases, Immeuble Le Wilson, 70 avenue du Général de Gaulle, 92800 Puteaux, France

Źródło: ChPL Isturisa.

3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Informacje ogólne

Zespół Cushinga (ang. *Cushing Syndrome*, CS) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów (GSK) w organizmie. 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:
 - niezależne od ACTH (hormon adrenokortykotropowy, kortykotropina) – stanowiące postać nadnerczową nadczynności (pierwotna nadczynność nadnerczy);
 - zależne od ACTH (wtórna nadczynność nadnerczy) – wyróżnia się:
 - postać przysadkową (nadmierne wytwarzanie ACTH przez gruczolak przysadki) zwaną chorobą Cushinga (ang. *Cushing Disease*, CD) (najczęściej);
 - zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej np. rak płuca (rzadziej);
 - zespół ektopowego wydzielania kortykoliberyny (CRH) (najrzadziej);
- egzogenne – spowodowane przyjmowaniem leków glikokortykosteroidowych².

Endogenny zespół Cushinga to grupa rzadkich chorób o szacunkowej ogólnej częstości występowania od 0,7 do 2,4 na milion mieszkańców rocznie według EMA (ang. *European Medicines Agency*)³.

Choroba Cushinga stanowi najczęstszą postać zespołu Cushinga o etiologii endogennej (odpowiada za ok. 70% przypadków CS). Zachorowanie na chorobę Cushinga czterokrotnie zwiększa ryzyko zgonu w porównaniu populacją ogólną. W przypadku wystąpienia choroby z niepoddającą się kontroli hiperkortyzolemią 50% chorych umiera w okresie 5 lat od diagnozy. Zapadalność wynosi 0,1-1/100 000 przypadków w ciągu roku. Chorują głównie dorosłe kobiety (4-8 razy częściej niż mężczyźni) w wieku 20-40 lat.

Rokowanie, co do wyleczenia jest dobre, gdyż skuteczność leczenia operacyjnego w wiodących ośrodkach neurochirurgicznych przekracza 90%, jednak na dalsze rokowania wpływa poziom zaawansowania powikłań i hiperkortyzolemii – wczesne rozpoznanie i skuteczne leczenie może spowodować ustąpienie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Osoby wyleczone z choroby Cushinga wymagają dalszego nadzoru, gdyż u 20% chorych dochodzi do nawrotu choroby⁴.

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

Najczęstszą przyczyną (~90%) choroby Cushinga jest mikrogruczolak przysadki, w 50% przypadków o średnicy <5 mm. Makrogruczolaki (>10 mm), które mogą prowadzić do zniszczenia siodła tureckiego, należą do rzadkości. W pojedynczych przypadkach stwierdza się rozrost komórek kortykotropowych, który może wskazywać na nadmierne pobudzenie przysadki przez CRH (ang. *corticotropin-releasing hormone*, hormon uwalniający kortykotropinę).

Nadmierne wydzielanie ACTH wywołuje przerost warstwy pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy oraz odpowiada za wzmożone wytwarzanie kortyzolu i w mniejszym stopniu androgenów, co prowadzi do rozwoju charakterystycznych objawów zespołu Cushinga.

W 75% przypadków choroby Cushinga stwierdza się też zaburzenia czynności gonad, gdyż hiperkortyzolemia hamuje wydzielanie gonadotropin, a towarzyszący hiperandrogenizm u kobiet przyczynia się również do zaburzeń miesiączkowania, wzmożonego łojotoku, zmian trądzikowych i hirsutyzmu. Objawy te, występujące łącznie z zespołem metabolicznym, mogą przypominać zespół wielotorbielowatych jajników. Mężczyźni skarżą się na zaburzenia libido, zaburzenia wzdrodu i niepłodność⁵.

² Mahta Sp. z o.o., *Signifor® (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga*, APD, Warszawa 2019, str. 12.

³ European Medicines Agency 2020, *Assessment report: Isturisa*, str. 9.

⁴ Mahta Sp. z o.o., *Signifor® (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga*, APD, Warszawa 2019, str. 13–20.

⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Raport nr: AOTMiT-OT-434-53/2015*, Warszawa 2016, str.5–6.

Hiperkortyzolemia hamuje również czynność tarczycy, zmniejszając wydzielanie tyreoliberyny (TRH) i tyreotropiny (TSH) oraz konwersję tyroksyny (T4) od trójiodotyroniny (T3). Tak więc w celu monitorowania czynności tarczycy należy oznaczać frakcję wolną od tyroksyny (FT4) a nie TSH.

Pierwszą linią leczenia choroby Cushinga jest zabieg chirurgiczny – przezklinowa selektywna adenomektomia przysadki (TSS). Jeżeli zabieg nie przynosi spodziewanego efektu, wdrażane jest leczenie drugiej linii, którym może być powtórny zabieg chirurgiczny, radioterapia lub obustronna adrenalectomia. Leczenie farmakologiczne jest zalecane w okresie przedoperacyjnym bądź jako terapia dla chorych, którzy nie mogą zostać poddani zabiegowi operacyjnemu, lub u których nie przyniósł on skutku⁶.

W przypadkach ektopowego wydzielania hormonów przebieg choroby zależy głównie od przebiegu choroby podstawowej (tj. np. rak płuca).

3.1.2. Kryteria populacji docelowej

Wskazanie rejestracyjne osilodrostatu obejmuje dorosłych pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. Natomiast populacje badane w ramach badania stanowiącego podstawę dopuszczenia do obrotu obejmowały pacjentów ograniczonych pod względem: wieku i obciążenia chorobami współistniejącymi, czynności nerek, jak również chorób serca i wątroby oraz występowaniem czynników ryzyka wydłużenia odstępu QTc w EKG.

Kryteria kwalifikacji:

- wiek 18 do 75 lat;
- potwierdzona trwała lub nawracająca choroba Cushinga, o czym świadczy mUFC >1,5 x ULN oraz poranna ACTH w osoczu powyżej LLN;
- nadmiar ACTH wywołany przez dysfunkcję przysadki;
- pacjenci z chorobą Cushinga *de novo*, u których nie można wykonać operacji (guzy niedostępne chirurgicznie, pacjenci odmawiający leczenia operacyjnego lub brak możliwości leczenia operacyjnego);
- pacjenci, poddani wcześniej radioterapii – co najmniej 2 lata (w przypadku radiochirurgii stereotaktycznej) lub 3 lata (w przypadku radioterapii konwencjonalnej) od czasu ostatniego napromieniania do momentu włączenia do leczenia;
- pacjenci, leczeni wcześniej farmakologicznie – poddani okresowi wypłukiwania leków⁷.

Kryteria wyłączenia:

- pacjenci z uciskiem skrzyżowania nerwów wzrokowych z powodu makrogruczolaka lub pacjenci z wysokim ryzykiem ucisku skrzyżowania nerwów wzrokowych;
- pacjenci z rozpoznaniem dziedzicznym zespołem nadmiernego wydzielania hormonów;
- pacjenci z zespołem Cushinga spowodowanym ektopowym wydzielaniem ACTH lub zespołem Cushinga niezależnym od ACTH;
- pacjenci, z występującymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc w EKG lub ryzykiem wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes;
- pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym;
- pacjenci chorzy na cukrzycę ze słabo kontrolowaną cukrzycą;
- pacjenci bez eutyreozy;
- pacjenci z poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z poważnymi chorobami wątroby⁸.

Biorąc pod uwagę częściową zgodność pomiędzy populacją objętą wskazaniem w ChPL a populacją badania rejestracyjnego, populacja docelowa powinna zostać ściśle określona kryteriami kwalifikacji, zgodnymi z badaniem rejestracyjnym, stanowiącym podstawę dopuszczenia do obrotu. Umożliwi to bezpośrednie porównanie wyników badania klinicznego i wyników RWE (ang. *real world evidence*).

⁶ Mahta Sp. z o.o., *Signifor® (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga*, APD, Warszawa 2019, str. 7–8.

⁷ European Medicines Agency 2020, *Assessment report: Isturisa*, str. 48.

⁸ *Ibid.*, str. 48.

3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Brak danych.

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje. Ze względu na znacznie szerszy zakres tematyczny wytycznych ESE 2018, ich opis ograniczono wyłącznie do wskazania zalecanych opcji terapeutycznych (odstępiono m.in. od przedstawiania rozbudowanego opisu zaleceń ogólnych oraz specyficznych zaleceń dotyczących innych chorób niż choroba Cushinga, np. akromegalii).

Nie zidentyfikowano dokumentów spełniających kryteria wytycznych zawierających rekomendacje kliniczne opublikowane przez polskie organizacje.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 23 i 28.12.2020 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
NCCN 2.2020 (National Comprehensive Cancer Network)	2020.07.24	USA	https://www.nccn.org/sto/re/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf	<p>Wytyczne dotyczące leczenia guzów neuroendokrynnych i guzów nadnerczy (2A) – Zespół Cushinga:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przy pojawiających się łagodnych zmianach należy stosować zalecenia ES 2015 (Nieman 2015). <i>For benign-appearing lesions refer to the Endocrine Society's Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Cushing's Syndrome (Nieman LK., et al.)</i> W przypadku guza <4cm należy przeprowadzić adrenalectomię ze względu na podejrzenie raka. <i>Benign adrenal tumors (ie, <4 cm) are generally resected.</i> W przypadku guza >4 cm należy wykonać badania w kierunku obecności przerzutów. Przy braku należy wykonać adrenalectomię, w przypadku występowania przerzutów należy postępować jak przy nowotworach kory nadnerczy. <i>Malignancy should be suspected if the tumor is larger than 4 cm. Chest CT with or without contrast and abdominal/pelvic CT or MRI with contrast to evaluate the metastases and local invasion. Adrenalectomy for suspected carcinoma. Adrenocortical carcinoma guidelines for metastatic disease.</i> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: 2A - rekomendacja oparta o słabej jakości dowody naukowe, konsensus NCCN, że dane postępowanie jest właściwe.</p>
ESE 2018 (The European Society of Endocrinology)	2018.01	Europa	https://eje.bioscience.com/view/journals/eje/178/1/EJE-17-0796.xml	<p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zalecane jest, aby leczenie chirurgiczne było przeprowadzane przez lekarza neurochirurga mającego doświadczenie w zakresie chirurgii przysadki mózgowej [Jakość dowodów: niska]. <i>We recommend that surgery should be performed by a neurosurgeon with extensive experience in pituitary surgery (++00).</i> Zalecane jest przeprowadzenie rozmowy z ekspertem z zakresu neurochirurgii dotyczącej powtórzenia zabiegu przed rozważeniem innych opcji terapeutycznych [Jakość dowodów: niska]. <i>We recommend discussion with an expert neurosurgeon regarding repeat surgery prior to consideration of other treatment options.</i> <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Radioterapia zalecana jest u chorych z istotnym klinicznie wzrostem guza pomimo zastosowania leczenia chirurgicznego [Jakość dowodów: niska] <i>We recommend radiotherapy in patients with clinically relevant tumour growth despite surgery in non-functioning tumours or surgery and standard medical treatment in functioning tumours (++00).</i> Radioterapia adjuwantowa powinna być rozważona w przypadku inwazyjnych pozostałości istotnych klinicznie guzów z obecnymi markerami wskazującymi na ich złośliwy charakter [Jakość dowodów: bardzo niska] <i>We suggest that adjuvant radiotherapy should be considered in the setting of a clinically relevant invasive tumour remnant with pathological markers strongly indicating aggressive behaviour (+000).</i> Zaleca się rozmowę z ekspertem radiologiem w zakresie onkologii dotyczącą różnych opcji zastosowania radioterapii w zależności od rozmiaru i umiejscowienia guza, jak również zmian patologicznych, wcześniejszego zastosowania radioterapii oraz jej dawki. <i>We suggest discussion with an expert radiation oncologist regarding the different radiotherapeutic options taking into consideration tumour size, location, prior RT and dose as well as pathology.</i> W przypadku złośliwych guzów przysadki w celu kontroli wzrostu guza zaleca się zastosowanie standardowej farmakoterapii z wykorzystaniem maksymalnych tolerowanych dawek (zgodnie z obowiązującymi wytycznymi). <i>We recommend standard medical treatment with maximally tolerated doses in order to control tumour growth, as per current guidelines (++00).</i> W ramach pierwszej linii chemioterapii złośliwych guzów przysadki, po udokumentowaniu wzrostu guza zaleca się zastosowanie temozolomidu w monoterapii [Jakość dowodów: niska].

				<p><i>We recommend use of temozolomide monotherapy as first-line chemotherapy for aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas, following documented tumour growth (++00).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena odpowiedzi na leczenie powinna zostać przeprowadzona po 3 cyklach. W przypadku zaobserwowania progresji radiologicznej należy przerwać terapię [Jakość dowodów: niska] <p><i>We recommend first evaluation of treatment response after 3 cycles. If radiological progression is demonstrated, temozolomide treatment should be ceased (++00).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Sugeruje się, aby u chorych z gwałtownym rozrostem guza, u których nie jest możliwe zastosowanie maksymalnych dawek radioterapii zastosować terapię skojarzoną złożoną z temozolamidu i radioterapii [Jakość dowodów: bardzo niska] <p><i>We suggest, in patients with rapid tumour growth in whom maximal doses of radiotherapy have not been reached, combining temozolomide with radiotherapy (+000).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Obecnie jedynym lekiem, którego działanie ukierunkowane jest na przysadkę mózgową zarejestrowanym w leczeniu choroby Cushinga jest pasyreotyd. W badaniu, w którym udział wzięło 162 chorych lek ten doprowadził do normalizacji stężenia kortyzolu u 26% chorych. Ograniczone są natomiast dane dotyczące jego skuteczności w zakresie redukcji wielkości guza. Obecnie nie jest potwierdzone, aby leki z grupy agonistów dopaminy wywierały wpływ na wzrost guzów kortykotropowych. <p><i>Pasireotide is presently the only drug targeting the pituitary that is approved for treatment of Cushing's disease. In a study on 162 patients, pasireotide led to normalisation of UFC in 26% of the patients. There are limited data regarding the effect on tumour size. Dopamine agonists have not been confirmed to have any effect on corticotroph tumour growth.</i></p> <p>Siła rekomendacji: nie podano.</p>
ERCUSYN 2018 (The European Register on Cushing's Syndrome)	2018 r.	Europa	https://www.ercusyn.eu/newsletter-and-publications/	<p>Wytyczne dotyczące optymalnej diagnozy i leczenia zespołu Cushinga</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p><i>The treatment of choice for pituitary-dependent CS is surgical resection of the pituitary adenoma. In the presence of postsurgical hypocortisolaemia, GC replacement must be started until the pituitary-adrenal axis recovers. Radiotherapy may be used as a second-line treatment of failed pituitary surgery.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 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 adrenalectomia. <p><i>Medical therapy with steroidogenesis inhibitors (ketoconazole, metyrapone) may be used prior to surgery to control hypercortisolaemia and its deleterious effects and, possibly, to reduce postoperative complications. Medical therapy should be used in patients who have undergone radiotherapy, while waiting for the treatment to be effective. Medical therapy should also be used in patients who have been unsuccessfully treated with surgery and/or radiotherapy, prior to bilateral adrenalectomy.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Skuteczność i bezpieczeństwo terapii farmakologicznych ukierunkowanych na czynność wydzielniczą guza przysadki, takich jak kabergolina i pazyreotyd u pacjentów z gruczolakami przysadki wydzielającymi ACTH pozostaje obecnie w sferze badań. <p><i>Efficacy and safety of tumor-directed medical therapy (such as cabergoline and SOM230) in patients with ACTH-secreting pituitary adenomas are currently under investigation.</i></p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>
ES 2015 (The Endocrine Society)	2015.07.29	Świat	https://academic.oup.com/ajem/article/100/8/2807/2836065	<p>Wytyczne dotyczące leczenia zespołu Cushinga</p> <p>Leczenie drugiej linii:</p> <p><i>Second-line therapeutic options:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 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

			<p>względu na to, że dostępne jest kilka opcji terapeutycznych leczenia drugiej linii (powtórny zabieg chirurgiczny, radioterapia, farmakoterapia, obustronna adrenalectomia) (2 ⊕⊕○○).</p> <p><i>In patients with ACTH-dependent CS who underwent a noncurative surgery or for whom surgery was not possible, we suggest a shared decision-making approach because there are several available second-line therapies (eg, repeat transsphenoidal surgery, radiotherapy, medical therapy, and bilateral adrenalectomy). (2 ⊕⊕○○).</i></p> <p>Farmakoterapia:</p> <p><i>Medical treatment:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 ⊕⊕⊕○). <p><i>We recommend steroidogenesis inhibitors under the following conditions: as second-line treatment after TSS in patients with CD, either with or without RT/radiosurgery; as primary treatment of EAS in patients with occult or metastatic EAS; and as adjunctive treatment to reduce cortisol levels in adrenocortical carcinoma (ACC) (1 ⊕⊕⊕○).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory steroidogenezy stosowane w leczeniu choroby Cushinga: <ul style="list-style-type: none"> <i>Steroidogenesis inhibitors:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ ketokonazol: szybkie działanie; może powodować działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, dyskrazję wątroby (śmiertelna), hipogonadyzm męski; wymaga środowiska kwasowego do biologicznej aktywności, wchodzi w interakcje z innymi lekami; 400-1600 mg/dzień, dawkowany co 6-8 godzin; <ul style="list-style-type: none"> <i>ketoconazole: quick onset of action; adverse effects: GI, hepatic dyscrasia (death), male hypogonadism; requires acid for biological activity; DDIs; 400–1600 mg/d; every 6–8 h dosing;</i> ○ metyrapon: szybkie działanie; może powodować działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, hirsutyzm, nadciśnienie, hipokaliemię; 500 mg-6 g/dzień, dawkowany co 6-8 godzin; <ul style="list-style-type: none"> <i>metyrapone: quick onset of action; adverse effects: GI, hirsutism, HT, hypokalemia; accessibility variable across countries; 500 mg/d to 6 g/d; every 6–8 h dosing;</i> ○ mitotan: adrenolityk, powolne działanie, lipofilowy, długi okres półtrwania; teratogeny, może powodować działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego, ginekomastię, obniżenie liczby białych krwinek i T4, wzrost parametrów oceny funkcjonowania wątroby i globuliny wiążącej kortykosteroidy, wchodzi w interakcje z innymi lekami; dawka początkowa to 250 mg, następnie 500 mg-8 g/dzień; <ul style="list-style-type: none"> <i>mitotane: adrenolytic, approved for adrenal cancer; slow onset of action; lipophilic/long half-life, teratogenic; adverse effects: GI, CNS, gynecomastia, low WBC and T4, high LFTs; high CBG, DDIs; starting dose, 250 mg; 500 mg/d to 8 g/d;</i> ○ etomidat: szybkie działanie, podawany dożylnie w bolusie, wymaga kontrolowania na oddziale intensywnej terapii. <ul style="list-style-type: none"> <i>etomidate: intravenous, quick onset of action; requires monitoring in ICU; bolus and titrate.</i> • 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 ⊕⊕⊕○). <p><i>We suggest pituitary-directed medical treatments in patients with CD who are not surgical candidates or who have persistent disease after TSS (2 ⊕⊕⊕○).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki oddziałujące na przysadkę stosowane w leczeniu choroby Cushinga: <ul style="list-style-type: none"> <i>Medical pituitary-directed treatments:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ kabergolina: obserwowane działania niepożądane to astenia, dolegliwości ze strony układu pokarmowego oraz zawroty głowy; 1-7 mg/tydzień; <ul style="list-style-type: none"> <i>cabergoline: adverse effects: asthenia, GI, dizziness; 1–7 mg/wk;</i> ○ pasyreotyd: najbardziej skuteczny przy UFC <2-krotności normy; podawany s.c.; działania niepożądane obejmują biegunkę, nudności, kamicę żółciową, hiperglikemię, przewlekły wzrost parametrów oceny funkcjonowania wątroby i wzrost odstępu QTc; 600-900 µg/ 2 x dziennie;
--	--	--	--

				<p><i>pasireotide: most successful when UFC <math>_{2}</math>-fold normal; sc administration; adverse effects: diarrhea, nausea, cholelithiasis, hyperglycemia, transient high LFTs; high QTc; 600–900 µg twice daily;</i></p> <ul style="list-style-type: none"> o kabergolina i pasyreotyd działają bezpośrednio na guzy kortykotropowe hamując produkcję ACTH. <i>cabergoline and pasireotide act directly on corticotroph tumors to inhibit ACTH production.</i> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się leczenie farmakologiczne antagonistami gl kokortykoidów 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 ⊕⊕⊕○). <i>We suggest administering a glucocorticoid antagonist in patients with diabetes or glucose intolerance who are not surgical candidates or who have persistent disease after TSS (2 ⊕⊕⊕○).</i> • Antagoniści gl kokortykoidów stosowani w leczeniu choroby Cushinga: <i>Glucocorticoid receptor antagonist:</i> <ul style="list-style-type: none"> o mifepryston: trudny do miareczkowania ze względu na brak biomarkera; ma właściwości poronne, obserwowane działania niepożądane obejmują zmęczenie, nudności, wymioty, bóle stawów, ból głowy, nadciśnienie, hipokaliemię, obrzęk, zgrubienie endometrium; 300-1200 mg/dzień. <i>mifepristone: difficult to titrate (no biomarker); abortifacient; adverse effects: fatigue, nausea, vomiting, arthralgias, headache, hypertension, hypokalemia, edema, endometrial thickening; 300–1200 mg/d.</i> <p>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”.</p> <p>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.</p>
--	--	--	--	---

Źródło: Opracowanie własne.

PODSUMOWANIE:

Interwencja: Żadne z wyżej przedstawionych wytycznych praktyki klinicznej nie uwzględniają w zaleceniach stosowania ocenianej technologii.

Komparator: Wytyczne ES 2015 jako leczenie farmakologiczne wpływające bezpośrednio na czynność wydzielniczą guza przysadki u pacjentów z chorobą Cushinga (CD) zalecają kabergolinę i pasyreotyd. Wytyczne NCCN 2.2020 w zakresie postępowania z łagodnymi guzami zalecają postępowanie zgodnie z wytycznymi ES 2015. Europejskie wytyczne ERCUSYN 2018 wymieniają zastosowanie pasyreotydu i kabergoliny jako terapii będących jeszcze w fazie badań. Ponadto sugerują, iż metyrapon i ketokonazol mogą być stosowane w okresie przedoperacyjnym w celu opanowania objawów hiperkortyzolemii. Według europejskich wytycznych ESE 2018 pasyreotyd jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu choroby Cushinga ukierunkowanym na czynność wydzielniczą guza przysadki.

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
matyrapon				
47/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2020 z dnia 9 marca 2020 roku	Zespół Cushinga (ICD-10: E24)	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/047/ORP/U_10_77_200309_o_54_Metopirone_metyrapon_RDTL.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Metopirone (metyrapon), kapsułki miękkie, 250 mg, 50 kaps. we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD-10: E24).
	Opinia 27/2020 z dnia 13 marca 2020 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Zespół Cushinga (ICD-10: E24)	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/047/REK/Rdtl_27_2020_Metopirone.pdf	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 2019, poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Metopirone (metyrapon) we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD-10: E24) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
126/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku	Leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga w ramach programu lekowego „Leczenie metyraponem pacjentów z hiperkortyzolemią (ICD-10 E24.0, E24.3, E24.8, E24.9)”	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/126/SRP/U_331_20160822_stanowisko_94_Metopirone_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Metopirone (metyrapon), 250 mg, kapsułki miękkie, 50 szt., kod EAN: 5909991185473, we wskazaniu: leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga, w ramach programu lekowego „Leczenie metyraponem pacjentów z hiperkortyzolemią (ICD-10 E24.0, E24.3, E24.8, E24.9)”.
	Rekomendacja nr 55/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga w ramach programu lekowego „Leczenie metyraponem pacjentów z hiperkortyzolemią (ICD-10 E24.0, E24.3, E24.8, E24.9)”	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/126/REK/RP_55_2016_Metopirone.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Metopirone (metyrapon), 250 mg, kapsułki miękkie, 50 szt., we wskazaniu: endogenny zespół Cushinga.
pasyreotydy				
187/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku	Signifor, pasireotidum, we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/187/SRP/u_7_54_190218_s_14_l-carnityne_crys_talline_import.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Signifor (pasireotidum) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, fiolek. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolek, EAN: 05909991200305, • Signifor (pasireotidum) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg, fiolek. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolek, EAN: 05909991200312, • Signifor (pasireotidum) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, fiolek. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolek, EAN: 07613421022365, • Signifor (pasireotidum) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, fiolek. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolek, EAN: 07613421022372,

				<p>w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne uwzględnienie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na wprowadzeniu maksymalnego pułapu finansowania przez płatnika publicznego („capping”).</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p>
	<p>Rekomendacja nr 100/2019 z dnia 8 listopada 2019 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Signifor, pasireotidum, we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”</p>	<p>https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/187/REK/RP_11_2019_L-Carnitine_Cristalline.pdf</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifor (pasireotidum) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, fiolek, proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolek, EAN: 07613421022365, • Signifor (pasireotidum) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, fiolek, proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolek, EAN: 05909991200305, • Signifor (pasireotidum) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, fiolek, proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolek, EAN: 07613421022372, • Signifor (pasireotidum) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg, fiolek, proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolek, EAN: 05909991200312, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
79/2018	<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 108/2018 z dnia 21 maja 2018 roku</p>	<p>Zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0)</p>	<p>https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/079/ORP/U_19_163_180521_opinia_108_Signifor_RDTL.pdf</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Signifor (pasireotidum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań 40 mg, we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0).</p>
	<p>Opinia 18/2018 z dnia 25 maja 2018 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0)</p>	<p>https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/079/REK/Rdtl_18_2018.pdf</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 leku Signifor (pasireotidum) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>
ketoconazolum				
360/2018	<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 360/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku</p>	<p>Ketoconazolum we wskazaniach pozarejestrowanych</p>	<p>https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_508_181220_opinia_360_ketoconazolum_off_label_cykl.pdf</p>	<p>Rada Przejrzystości nie może zająć stanowiska odnośnie do kontynuacji refundacji produktów leczniczych, zawierających substancję czynną Ketoconazolum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: choroba Cushinga, ze względów formalnych.</p>
33/2018	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2018 z dnia 7 maja 2018 roku</p>	<p>Leczenie endogennej zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat</p>	<p>https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/033/SRP/U_17_143_180507_stanowisko_43_Ketoconazole_HRA.pdf</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ketoconazole HRA (ketoconazolum), tabletki 200 mg, 60 szt. w opakowaniu, kod EAN: 5909991228811, we wskazaniu: leczenie endogennej zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.</p> <p>Rada uznaje za możliwe finansowanie leku Ketoconazole HRA ze środków publicznych, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu obecnej grupy limitowej 109.0 dla ketoconazolu.</p>
	<p>Rekomendacja nr 42/2018 z dnia 11 maja 2018 roku</p>	<p>Leczenie endogennej zespołu Cushinga</p>	<p>https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/042/REK/RP_11_2018_L-Ketoconazole_HRA.pdf</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p>

	Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat	ia_mz/2018/03/3/REK/RP_42_2018_Ketocozazole.pdf	<ul style="list-style-type: none"> Ketoconazole HRA (ketoconazolum), tabletki 200 mg, 60 szt. w opakowaniu, kod EAN: 5909991228811, we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. 						
025/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku	Choroba Cushinga; Zespół Cushinga	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/025/025_160125_opinia_27_ketocozazole_off_label.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną Ketoconazolum, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą.						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Substancja czynna</th> <th>Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN</th> <th>Wskazanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ketoconazolum</td> <td>Ketoconazole Hasco tabl. 200 mg 10 szt., 5909991045418</td> <td>Choroba Cushinga, zespół Cushinga</td> </tr> </tbody> </table>					Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie	ketoconazolum	Ketoconazole Hasco tabl. 200 mg 10 szt., 5909991045418	Choroba Cushinga, zespół Cushinga
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie								
ketoconazolum	Ketoconazole Hasco tabl. 200 mg 10 szt., 5909991045418	Choroba Cushinga, zespół Cushinga								

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 31.12.2020 r.]

PODSUMOWANIE:

Dotychczas wiele opcji terapeutycznych było rozpatrywanych w ocenianym wskazaniu. Leki te powinny zostać uznane za komparatory.

W związku z powyższym nie można uznać ocenianej technologii medycznej za innowacyjną, a jej wartość powinna zostać oceniona w porównaniu do innych produktów leczniczych mających zastosowanie w leczeniu endogennego Zespołu Cushinga. Opcje te stosowane są w takim samym celu, więc mogłyby być włączane do tej samej grupy limitowej, lub dostępność do droższych opcji ograniczana do przypadków, gdy nie można zastosować tańszego odpowiednika.

3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, u pacjentów z chorobą Cushinga po niepowodzeniu leczenia operacyjnego można zastosować metyrapon, ketokonazol, kabergolinę, mitotan lub pasyreotyd.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. żadna z wymienionych powyżej substancji nie jest refundowana w Polsce we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD10: E24).

W ramach programu lekowego: Leczenie akromegalii (B.99.), refundowany jest produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd).

W ramach chemioterapii: w leczeniu objawowym zaawansowanego raka kory nadnerczy (nieoperacyjnego, z przerzutami, wznów nowotworów), refundowany jest produkt leczniczy Lysodren (mitotan). Jest to lek wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Żadna z wymienionych w wytycznych substancji leczniczych nie jest refundowana w Polsce w ramach refundacji regulowanej obwieszczeniem Ministra Zdrowia w ocenianym wskazaniu. Wydaje się zasadnym, aby decyzja o wyborze opcji terapeutycznej uwzględniała analizę wszystkich opcji w ocenianym wskazaniu oraz wybór najlepszej z nich. W ramach niniejszej procedury takie postępowanie nie może być zastosowane.

3.4.2. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu

Finansowaniu nie podlega kabergolina, wskazywana obok pasyreotydu jako opcja terapeutyczna wpływająca bezpośrednio na czynność wydzielniczą guza przysadki.

Nier refundowanymi substancjami, wymienianymi w wytycznych jako kolejne opcje leczenia są także metyrapon i ketokonazol.

Należy podkreślić, że dla wymienionych leków istnieje możliwość refundacji w ramach RDTL.

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Choroba Cushinga to zespół objawów wynikających z nadmiaru kortyzolu w organizmie chorego, będącego przyczyną dużej ilości chorób towarzyszących, wpływających znacząco na jakość życia osoby chorej. Choroba Cushinga jest schorzeniem rzadkim i obciążonym dużym prawdopodobieństwem nawrotu choroby, nawet po kilku latach od wdrożonego leczenia⁹.

Choroba Cushinga stanowi najczęstszą postać zespołu Cushinga o etiologii endogennej (odpowiada za ok. 70% przypadków CS).

Wpływ choroby na przeżycie pacjenta:

Wysokie stężenie kortyzolu w organizmie osoby z chorobą Cushinga związane jest z wyższą śmiertelnością w porównaniu do populacji generalnej. Jest ona bezpośrednią konsekwencją występowania m.in. chorób sercowo-naczyniowych, udaru i infekcji. W obejmującej 7 badań metaanalizie standaryzowany wskaźnik śmiertelności dla choroby Cushinga wyniósł 2,22. Jednocześnie wśród chorych, dla których leczenie operacyjne zakończyło się powodzeniem, śmiertelność nie przekraczała śmiertelności w populacji generalnej. Natomiast była wyższa wśród chorych, u których choroba Cushinga utrzymuje się po leczeniu operacyjnym¹⁰.

Wpływ choroby na jakość życia pacjenta:

Choroba Cushinga daje objawy somatyczne w postaci charakterystycznego wyglądu sylwetki z otyłością typu centralnego, zanikiem mięśni kończyn, cienką, zaczerwienioną i łatwo siniaczącą się skórą. U znaczącej części chorych wygląd ciała prowadzi do mocno obniżonej samooceny oraz pojawiających się stanów depresyjnych.

Długotrwałe występujący nadmiar kortyzolu wpływa na trudności z kojarzeniem i powoduje silne wahania nastroju, dodatkowo obniżając jakość życia osoby cierpiącej na chorobę Cushinga. Poza trudnymi do zaakceptowania przez chorego zmianami w wyglądzie, choroba Cushinga powoduje szereg niekorzystnych zmian w funkcjonowaniu organizmu, prowadząc do chorób tarczycy, cukrzycy bądź nietolerancji glukozy, hirsutyzmu, zaburzeń miesiączkowania u kobiet, miopatii, osteoporozy oraz nadciśnienia. Nawet skuteczne leczenie zasadniczej przyczyny choroby Cushinga, czyli nadmiernego wydzielania ACTH przez przysadkę nie jest równoznaczne z całkowitym pozbyciem się licznych schorzeń towarzyszących¹¹.

Objawy CD utrudniają codzienne funkcjonowanie chorego i w znaczący sposób obniżają jego jakość życia. Nadmierne stężenie kortyzolu wywołuje również zmiany w układzie nerwowym, objawiające się pogorszeniem pamięci, trudnościami z koncentracją, wahaniami nastroju, występowaniem stanów lękowych i depresji. Zmiany te mogą w pewnym stopniu wycofywać się po osiągnięciu równowagi hormonalnej w organizmie chorego, jednak bardzo często poprawa nie jest całkowita. Z tej przyczyny jakość życia chorego pozostaje stale obniżona¹².

W 2018 roku przeprowadzone zostało badanie oceniające jakość życia osób chorych na chorobę Cushinga. Chorzy za pomocą kwestionariuszy oceniali poziom lęku i depresji, stopień samooceny, poziom zadowolenia z wyglądu, analizowano także sposób, w jaki chorzy radzą sobie ze świadomością choroby. Wykazano, że w ocenie chorych jakość ich życia jest niska, nawet w sytuacji, gdy choroba znajduje się aktualnie w remisji. Stany lękowe i depresja występowały u ponad połowy badanych, jednak jedynie niecałe 30% otrzymywało pomoc psychiatryczną w postaci leków lub psychoterapii. Choroba Cushinga wpłynęła także znacząco na życie społeczne chorych, głównie ze względu na negatywne postrzeganie własnej osoby, prowadzące do stopniowego wycofywania się z życia towarzyskiego i zawodowego.

Istotny jest fakt, że poprawa stanu klinicznego chorego nie przekłada się bezpośrednio na szybką poprawę oceny jakości życia. Z tego względu, poza wdrożeniem optymalnej dla chorego formy leczenia, należy zadbać o zapewnienie należytej opieki psychologicznej bądź psychiatrycznej, ułatwiającej choremu funkcjonowanie w strefie prywatnej oraz zawodowej¹³.

Rekomendacje w rozpatrywanym wskazaniu:

Wytyczne ES 2015 jako leczenie farmakologiczne wpływające bezpośrednio na czynność wydzielniczą guza przysadki u pacjentów z chorobą Cushinga (CD) zalecają kabergolinę i pasyreotydy.

Wytyczne NCCN 2.2020 w zakresie postępowania z łagodnymi guzami zalecają postępowanie zgodnie z wytycznymi ES 2015.

⁹ Mahta Sp. z o.o., *Signifor® (pasyreotydyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga*, APD, Warszawa 2019, str. 20–22.

¹⁰ Ibid., str. 20–22.

¹¹ Ibid., str. 20–22.

¹² Mahta Sp. z o.o., *Signifor® (pasyreotydyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga*, APD, Warszawa 2019, str. 20–22.

¹³ Ibid., str. 20–22.

Europejskie wytyczne ERCUSYN 2018 wymieniają te terapie jako będące jeszcze w fazie badań.

Według europejskich wytycznych ESE 2018 pasyreotyd jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu choroby Cushinga ukierunkowanym na czynność wydzielniczą guza przysadki.

Dostępne opcje terapeutyczne w Polsce:

Żadna z wymienionych w wytycznych substancji nie jest refundowana w Polsce w ocenianym wskazaniu.

4. Wielkość populacji docelowej

4.1. Szacowanie wielkości populacji

Według danych NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia) liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) ≥ 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. oraz 440 osób w 2018 r.¹⁴.

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), w dniu 30 czerwca 2020 r. ludność Polski liczyła 38 354 tys. osób. Uwzględniając współczynnik zapadalności dla choroby Cushinga wynoszący 0,1–1/100 000 przypadków w ciągu roku, liczba nowych zachorowań na chorobę Cushinga w Polsce wynosi od 38 do 384 rocznie.

Inne źródła podają, że zapadalność na chorobę Cushinga w Europie kształtuje się na poziomie 0,2–0,3/100 000, a chorobowość szacowana jest na 3/100 000. Według tych danych, liczba nowych przypadków choroby Cushinga w Polsce może wynosić od 78 do 115 rocznie¹⁵.

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Biorąc pod uwagę dane NFZ z poprzednich lat, dotyczące liczby pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: E24.0 (Choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego) oraz oszacowania liczby nowych zachorowań na podstawie informacji z GUS i współczynnika zapadalności dla choroby Cushinga wynoszącego 0,1–1/100 000 przypadków w ciągu roku, można szacować, iż populacja mająca docelowo podlegać terapii osilodrostatem będzie stale rosła osiągając liczbę mieszczącą się w przedziale 300–500 osób w kolejnych latach.

Ze względu na specyfikę prowadzonej oceny należy podkreślić, że podane oszacowania są maksymalne i odnoszą się do całej populacji, która może kwalifikować się do terapii ocenianym lekiem.

¹⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Analiza Weryfikacyjna Nr: OT.4331.47.2019, Warszawa 2019, str. 17.

¹⁵ Mahta Sp. z o.o., *Signifor® (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga*, APD, Warszawa 2019, str. 19–20.

5. Jakość dowodów naukowych

5.1. Opis badań rejestracyjnych leku

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
NCT02180217 Pivonello 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02180217	Novartis Pharmaceuticals	Interwencyjne (badanie kliniczne)	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie III fazy <u>Typ hipotezy:</u> superiority Grupa A: Osilodrostat. Grupa B: Placebo Podczas randomizacji pacjentów poddano stratyfikacji ze względu na prognostyczny czynnik ryzyka (korzystny/pośredni lub niekorzystny) na podstawie wyników badań cytogenetycznych. Pacjentów stratyfikowano według: dawki osilodrostatu w 24. tygodniu badania (≤ 5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z >5 mg dwa razy na dobę); oraz wcześniejsze	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> porównanie wskaźnika całkowitej odpowiedzi na koniec 8-tygodniowego okresu wycofania z randomizacji (tydzień 34) między pacjentami przydzielonymi losowo do kontynuacji aktywnego leczenia i pacjentami przyjmującymi placebo. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z mUFC \leq ULN w tygodniu 24 i brak zwiększania dawki po tygodniu 12; odsetek odpowiedzi całkowitych w odniesieniu do mUFC ($mUFC \leq ULN$) w tygodniu 48; mediana wartości mUFC i procentowa zmiana w tygodniu 48; mUFC: średnie stężenie wolnego	<u>Liczba pacjentów</u> Ogółem: 137 Grupa A: 36 Grupa B: 35 W 26. tygodniu 71 pacjentów przydzielono losowo do grupy A i B, a 47 pacjentów, którzy nie zostali zrandomizowani, kontynuowało leczenie osilodrostatem w otwartej próbie.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18 do 75 lat; potwierdzona trwała lub nawracająca choroba Cushinga; mUFC $> 1,5 \times ULN$; poranna ACTH w osoczu powyżej LLN; nadmiar ACTH wywołany przez dysfunkcję przysadki; pacjenci z chorobą Cushinga de novo, u których nie można było wykonać operacji (guzy niedostępne chirurgicznie, pacjenci odmawiający leczenia operacyjnego lub brak możliwości leczenia operacyjnego); w przypadku wykonanej wcześniej radioterapii – co najmniej 2 lata (w przypadku radiochirurgii stereotaktycznej) lub 3 lata (w przypadku radioterapii konwencjonalnej) od czasu ostatniego napromieniania do 	Grupa A: 36 Grupa B: 35	Lek Grupa A: osilodrostat Osilodrostat jest dostępny w postaci tabletek powlekanych do podawania doustnego o następujących mocach: 1 mg, 5 mg, 10 mg i 20 mg. Maksymalna dawka osilodrostatu wynosiła 30 mg dwa razy na dobę. Lek Grupa B: placebo osilodrostatu Placebo osilodrostatu ma postać tabletek powlekanych do podawania doustnego o następujących mocach:	<u>Czas trwania badania:</u> 48 tygodni

				go napromieniania przysadki (tak/nie).	kortyzolu w moczu; GGN: górna granica normy; CI: przedział ufności; odpowiedź: mUFC ≤GGN.	<p>momentu włączenia do badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku wcześniejszego leczenia farmakologicznego choroby Cushinga – pacjenci poddani okresowi wyłukania leków. <p>Kryteria wykluczenia: <u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z uciskiem skrzyżowania nerwów wzrokowych z powodu makrogruczolaka lub pacjenci z wysokim ryzykiem ucisku skrzyżowania nerwów wzrokowych; pacjenci z rozpoznanym dziedzicznym zespołem nadmiernego wydzielania hormonów; pacjenci z zespołem Cushinga spowodowanym ektopowym wydzielaniem ACTH lub zespołem Cushinga niezależnym od ACTH; pacjenci, z występującymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc w EKG lub ryzykiem wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes; pacjenci z nadciśnieniem tętniczym 	<p>1 mg, 5 mg, 10 mg i 20 mg. Maksymalna dawka placebo osilodrostatu wynosiła 30 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Grupa A: 36 Grupa B: 35</p>	
--	--	--	--	--	---	---	--	--

							<p>i niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym;</p> <ul style="list-style-type: none">• pacjenci chorzy na cukrzycę ze słabo kontrolowaną cukrzycą;• pacjenci bez eutyreozy;• pacjenci z poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z poważnymi chorobami wątroby.			
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

Tabela 6. Wyniki wyszukiwania badań oceniających lek Isturisa w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Nr identyfikacyjny	URL (clinicaltrials.gov)	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02697734	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02697734?term=Osilodrostat&draw=2&rank=2	A Phase III, Multi-center, Randomized, Double-blind, 48 Week Study With an Initial 12 Week Placebo-controlled Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Osilodrostat in Patients With Cushing's Disease	Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy Cel: potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa osilodrostatu w leczeniu pacjentów z chorobą Cushinga będących kandydatami do leczenia.	Data rozpoczęcia: 03.10.2016 r. Data zakończenia: w trakcie trwania Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Liczba uczestników: 73 Status: aktywne, nie rekrutuje
NCT02468193	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02468193?term=Osilodrostat&draw=2&rank=3	A Phase II, Open-label, Dose Titration, Multi-center Study to Assess the Safety/Tolerability and Efficacy of Osilodrostat in Patients With All Types of Endogenous Cushing's Syndrome Except Cushing's Disease	Metodyka: wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie II fazy Cel: zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa osilodrostatu u pacjentów z zespołem Cushinga z przyczyn innych niż choroba Cushinga w Japonii.	Data rozpoczęcia: 24.09.2015 r. Data zakończenia: 29.10.2018 r. Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Liczba uczestników: 9 Status: zakończone
NCT03606408	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03606408?term=Osilodrostat&draw=2&rank=5	An Open-label, Multi-center, Roll-over Study to Assess Long Term Safety in Patients With Endogenous Cushing's Syndrome Who Have Completed a Prior Novartis-sponsored Osilodrostat (LC 1699) Study and Are Judged by the Investigator to Benefit From Continued Treatment With Osilodrostat	Metodyka: wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie typu roll-over Cel: ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania osilodrostatu u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie osilodrostatem w poprzednim badaniu sponsorowanym przez Global Novartis i którzy, zgodnie z oceną badaczy, będą nadal odnosić korzyści z jego stosowania.	Data rozpoczęcia: 05.10.2018 r. Data zakończenia: w trakcie trwania Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Liczba uczestników: 180 Status: w trakcie rekrutacji
NCT01331239	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01331239?term=Osilodrostat&draw=2&rank=8	A Proof of Concept, Open-label, Forced Titration, Multi-center Study to Assess the Safety/Tolerability and Efficacy of 10-weeks Treatment of LCI699 in Patients With Cushing's Disease	Metodyka: wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie Cel: ocena bezpieczeństwa obniżenia poziomu wolnego kortyzolu w moczu u pacjentów z chorobą Cushinga przy pomocy osilodrostatu oraz ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii osilodrostatem.	Data rozpoczęcia: 23.03.2011 r. Data zakończenia: 22.10.2019 r. Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Liczba uczestników: 31 Status: zakończone

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <https://www.clinicaltrials.gov/> [dostęp: 03.02.2021]

5.1.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym pacjenci otrzymujący produkt Isturisa byli porównywani z grupą otrzymującą placebo.

Według odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, w leczeniu choroby Cushinga stosowane mogą być także:

- Pasyreotyd – jest wskazany w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Substancja lecznicza refundowana w Polsce w innym wskazaniu (Program lekowy: leczenie akromegalii pasyreotydem).
- Ketoconazole – jest wskazany do stosowania w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Substancja lecznicza nierefundowana w Polsce.
- Metyrapon – jest stosowany w diagnostyce u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i badaniu różnicowym ACTH-zależnego zespołu Cushinga. Wskazaniem do stosowania leku jest endogeny zespół Cushinga. Substancja lecznicza nierefundowana w Polsce.

- Mitotan – jest wskazany w leczeniu objawowym zaawansowanego raka kory nadnerczy (ang. *adrenal cortical carcinoma*, ACC) (nieoperacyjnego, z przerzutami lub wznową nowotworową). Substancja lecznicza refundowana w Polsce w innym wskazaniu (Chemioterapia: w leczeniu objawowym zaawansowanego raka kory nadnerczy).
- Kabergolina – jest wskazana w leczeniu gruczolaka przysadki, idiopatycznej hiperprolaktynemii lub zespołu pustego siodła tureckiego, związanego z hiperprolaktynemią. Substancja lecznicza nierefundowana w Polsce.

WNIOSKI:

Przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał istnienie potencjalnych komparatorów dla leku Isturisa.

Wybrane technologie opcjonalne, mimo braku refundacji na polskim rynku w ocenianym wskazaniu, stanowią obecnie standard postępowania w leczeniu choroby Cushinga.

Brak bezpośrednich porównań do innych opcji terapeutycznych uniemożliwia prosty wybór najlepszego leku.

Brak komparatora w postaci wymienionych technologii alternatywnych w badaniu rejestracyjnym rozpatrywanej technologii medycznej jest powodem odstąpienia od przeprowadzenia oceny farmakoekonomicznej przez Agencję.

5.1.2. Punkty końcowe

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności – brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności;
- Jakości życia:
 - Badanie oceniało jakość życia pacjentów w ramach dodatkowej oceny efektywności terapii. Jakość życia badano za pomocą kwestionariusza użyteczności stanów zdrowia EQ-5D, kwestionariusza jakości życia Cushinga (CushingQoL) oraz skali depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*, BDI).
- Zastępcze punkty końcowe:
 - Porównanie wskaźnika całkowitej odpowiedzi na koniec 8-tygodniowego okresu wycofania z randomizacji (tydzień 34) między pacjentami przydzielonymi losowo do kontynuacji aktywnego leczenia i pacjentami przyjmującymi placebo.
 - Odsetek pacjentów z mUFC \leq ULN w tygodniu 24 i brak zwiększania dawki po tygodniu 12.
 - Odsetek odpowiedzi całkowitych w odniesieniu do mUFC (mUFC \leq ULN) w tygodniu 48.
 - Mediana wartości mUFC i procentowa zmiana w tygodniu 48.

5.1.3. Ocena jakości badania

Przeprowadzono ocenę jakości badania rejestracyjnego C2301 z wykorzystaniem skali Cochrane. Badanie charakteryzowało się wysoką jakością (ocena 6/7). Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu w przypadku 6 z 7 domen. Nieznane ryzyko błędu określono w przypadku domeny „Inne czynniki”. Żadnej domenie nie przypisano wysokiego ryzyka błędu.

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego według *The Cochrane Collaboration* (C2301, NCT02180217)

Domena	Ocena	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	Randomizacja: 1:1. Pacjenci zakwalifikowani do randomizacji w 26. tygodniu trwania badania zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do 2 ramion (osilodrostat vs. placebo) przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych. Pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do randomizacji, obserwowano metodą otwartego leczenia osilodrostatem do końca tygodnia 48., chyba że zaistniała przyczyna przedwczesnego przerwania udziału w badaniu. Dokonano stratyfikacji ze względu na prognostyczny czynnik ryzyka (korzystny/pośredni lub niekorzystny) na podstawie wyników badań cytogenetycznych.

		Pacjentów stratyfikowano według: dawki osilodrostatu w 24. tygodniu badania (≤ 5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z >5 mg dwa razy na dobę); oraz wcześniejszego napromieniania przysadki (tak/nie).
Ukrycie kodu alokacji	Niskie ryzyko	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do 2 ramion (osilodrostat vs. placebo) przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko	Podwójne zaślepienie: pacjenci oraz badacz pozostawali w zaślepieniu od momentu randomizacji (tydzień 26) do zablokowania bazy danych.
Zaślepienie oceny wyników	Niskie ryzyko	Osoby przeprowadzające oceny wyników badania (z wyjątkiem personelu zarządzającego zaopatrzeniem w leki) pozostawali w zaślepieniu od momentu randomizacji (tydzień 26) do zablokowania bazy danych. Członkowie Wydziału ds. Zarządzania Podażą Leków Wnioskodawcy nie zostali poddani zaślepieniu w celu przygotowania zapasów badanego leku. Odślepienie było dozwolone tylko w nagłych przypadkach
Kompletność danych	Niskie ryzyko	Ostateczne wyniki zostały opublikowane na ClinicalTrials.gov. Dane z EPAR: <ul style="list-style-type: none"> Spośród 71 zrandomizowanych pacjentów: 36 otrzymało terapię osilodrostatem, a 35 otrzymało placebo. Podczas 8-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego badania nie wystąpiły żadne zgony. W okresie przedłużenia, po 1,5 roku leczenia osilodrostatem u osoby z historią chorób psychicznych odnotowano jeden zgon z powodu samobójstwa.
Selektywne raportowanie wyników	Niskie ryzyko	Protokół badania oraz plan analizy statystycznej zostały opublikowane na ClinicalTrials.gov.
Inne czynniki	Nieznane ryzyko	Główni badacze nie zostali zatrudnieni przez firmę sponsorującą badanie.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: European Medicines Agency 2020, *Assessment report: Isturisa*.

5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Ograniczenia badań zidentyfikowane przez Agencję:

- porównanie leku do placebo – brak komparatora.
- 48 tygodniowy horyzont czasowy;
- krótki (8 tygodniowy) okres randomizacji;
- nieliczna populacja;

5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Ograniczenia danych do modelowania zidentyfikowane przez Agencję:

- badanie rejestracyjne opierało się na zastępczych punktach końcowych;
- brak danych oceniających przeżycie pacjentów po zastosowaniu leku Isturisa;
- brak komparatora.

5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne dla produktu Isturisa w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo trwałą lub nawracającą chorobą Cushinga występującą *de novo*, u których nie można było wykonać operacji. Było to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III z randomizacją, którego czas obserwacji wynosił 48 tygodni.

Jakość badania oceniono na wysoką (ocen 6/7) na podstawie skali Cochrane. Szczegółową ocenę badania przedstawia Tabela 7.

Do ograniczeń próby klinicznej należą przede wszystkim krótki (trwający 8 tygodni) okres randomizacji oraz nieliczna populacja wynikająca z rozpowszechnienia choroby (tj. jej rzadkości). Ponadto, model badania nie odpowiada sytuacji klinicznej.

W badaniu rejestracyjnym skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią po zakończeniu okresu z losowym odstawieniem leczenia (8 tygodniowy okres randomizacji liczony od rozpoczęcia

27 tygodnia badania do zakończenia 34 tygodnia) w grupie pacjentów losowo przydzielonych do kontynuacji aktywnego leczenia, w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Wybór placebo uniemożliwia wskazanie najlepszego leku. Wymieniane w wytycznych technologie opcjonalne, mimo braku refundacji na polskim rynku w ocenianym wskazaniu, stanowią obecnie standard postępowania w leczeniu choroby Cushinga, a brak komparatora w badaniu rejestracyjnym rozpatrywanej technologii medycznej uniemożliwia bezpośrednie porównanie wyników mogących stanowić podstawę oceny farmakoekonomicznej. Porównanie pośrednie są mniej wiarygodne i nie zostały uwzględnione w obecnie stosowanej metodologii.

Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia i wyleczenia pacjentów z endogennym zespołem Cushinga po terapii osilodrostatem nie stanowiły pierwszorzędowych punktów w badaniu rejestracyjnym. Skuteczność leku oceniano za pomocą zastępczych punktów końcowych w związku z czym badanie nie dostarcza dowodów na to, że leczenie produktem Isturisa przedłuża życia chorych.

Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza użyteczności stanów zdrowia EQ-5D, kwestionariusza jakości życia Cushinga (CushingQoL) oraz skali depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*, BDI).

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz uniemożliwiają zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoekonomicznego.

6. Ocena siły interwencji

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Analiza przeżycia

Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia i wyleczenia pacjentów z endogennym zespołem Cushinga po terapii osilodrostatem nie stanowiły pierwszorzędowych punktów w badaniu rejestracyjnym.

Skuteczność leku oceniano za pomocą zastępczych punktów końcowych w związku z czym badanie nie dostarcza dowodów na to, że leczenie produktem Isturisa przedłuża życia chorych.

Głównym celem badania było porównanie wskaźnika całkowitej odpowiedzi na koniec 8-tygodniowego okresu wycofania z randomizacji (tydzień 34) między pacjentami przydzielonymi losowo do kontynuacji aktywnego leczenia i pacjentami przyjmującymi placebo.

Analiza jakości życia

Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza użyteczności stanów zdrowia EQ-5D, kwestionariusza jakości życia Cushinga (CushingQoL) oraz skali depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*, BDI).

Wyniki odnoszące się do jakości życia wykazały, że na początku badania średnia wartość skali CushingQoL wynosiła 42,2 (SD=19,1), a w skali Depresji Becka 16,8 (SD=10,6). Po 48 tygodniach oba wyniki uległy poprawie, przy wzroście średniej wartości dla skali CushingQoL o 52,4% (95% CI 32,3 do 72,7), oraz spadku średniej wartości dla skali Depresji Becka o 31,8% (95% CI -44,3 do -19,3).

Wzrost całkowitego wyniku dla kwestionariusza CushingQoL (wskazujący na poprawę) w stosunku do wartości wyjściowej obserwowano u wszystkich pacjentów podczas każdej wizyty. Zmiany te oraz skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wystąpiła wcześniej po rozpoczęciu leczenia osilodrostatem i osiągnęła wartość minimalnej istotnej różnicy (ang. *minimal important difference*, MID; odpowiadającej minimalnej zmianie o 10,1 punktu w stosunku do wartości wyjściowej) w tygodniach 26, 30, 32, 34 i 48.

Zmiany w stosunku do wartości wyjściowej, wskazujące na poprawę wskaźnika użyteczności EQ-5D, także obserwowano u wszystkich pacjentów na każdej wizycie. Zmiany te osiągnęły dolną granicę wartości MID (różnica wyników 0,037-0,069) w tygodniach 4, 24, 26, 30, 34 i 48. Natomiast skorygowana średnia zmiana wyniku wskaźnika użyteczności w stosunku do wartości wyjściowej osiągnęła wartość MID (wzrost wyniku 0,037-0,069) w 4, 16, 24, 26, 30, 34 i 48 tygodniu.

Zmiany całkowitego wyniku w skali Depresji Becka wskazujące na poprawę w stosunku do wartości wyjściowej również obserwowano u wszystkich pacjentów na każdej wizycie. Zmiany te osiągnęły wartości MID (zmniejszenie wyników o 17,5% w stosunku do wartości wyjściowych) w tygodniach 24, 26, 28, 30, 32, 34 i 48. Skorygowana średnia zmiana całkowitego wyniku w stosunku do wartości wyjściowej pokazała natomiast spadek średniej zmiany o -2,31 (95% CI: -3,61, -1,00) w tygodniu 4 do -5,52 (95% CI: -7,10, -3,93) w tygodniu 48. Zmiany te wskazują na poprawę podczas każdej wizyty. (jednak ten lek nie będzie stosowany jako lek przecidepresyjny).

W trakcie badania nie udało się wykazać, że stwierdzone różnice w jakości życia osiągnęły poziom istotności statystycznej (brak dowodów na istnienie różnic).

Jedynie istotne różnice wykazano dla depresji, lecz badanie nie porównywało wyników z innym leczeniem przecidepresyjnym i nie podano także informacji o stosowanych lekach przecidepresyjnych.

Analiza zastępczych punktów końcowych

W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego odpowiedź całkowitą zdefiniowano jako wartość mUFC \leq GGN w tygodniu 34. Pacjenci, u których dawka leku zwiększyła się w okresie losowego odstawienia leczenia lub którzy zakończyli losowo przydzielone leczenie zostali uznani za osoby bez odpowiedzi na leczenie. Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym była odpowiedź całkowita w tygodniu 24. Pacjenci, u których zwiększono dawkę pomiędzy tygodniem 12 a 24 oraz pacjenci bez aktualnej oceny stężenia mUFC w tygodniu 24 byli uznawani za osoby bez odpowiedzi na leczenie w analizie najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego.

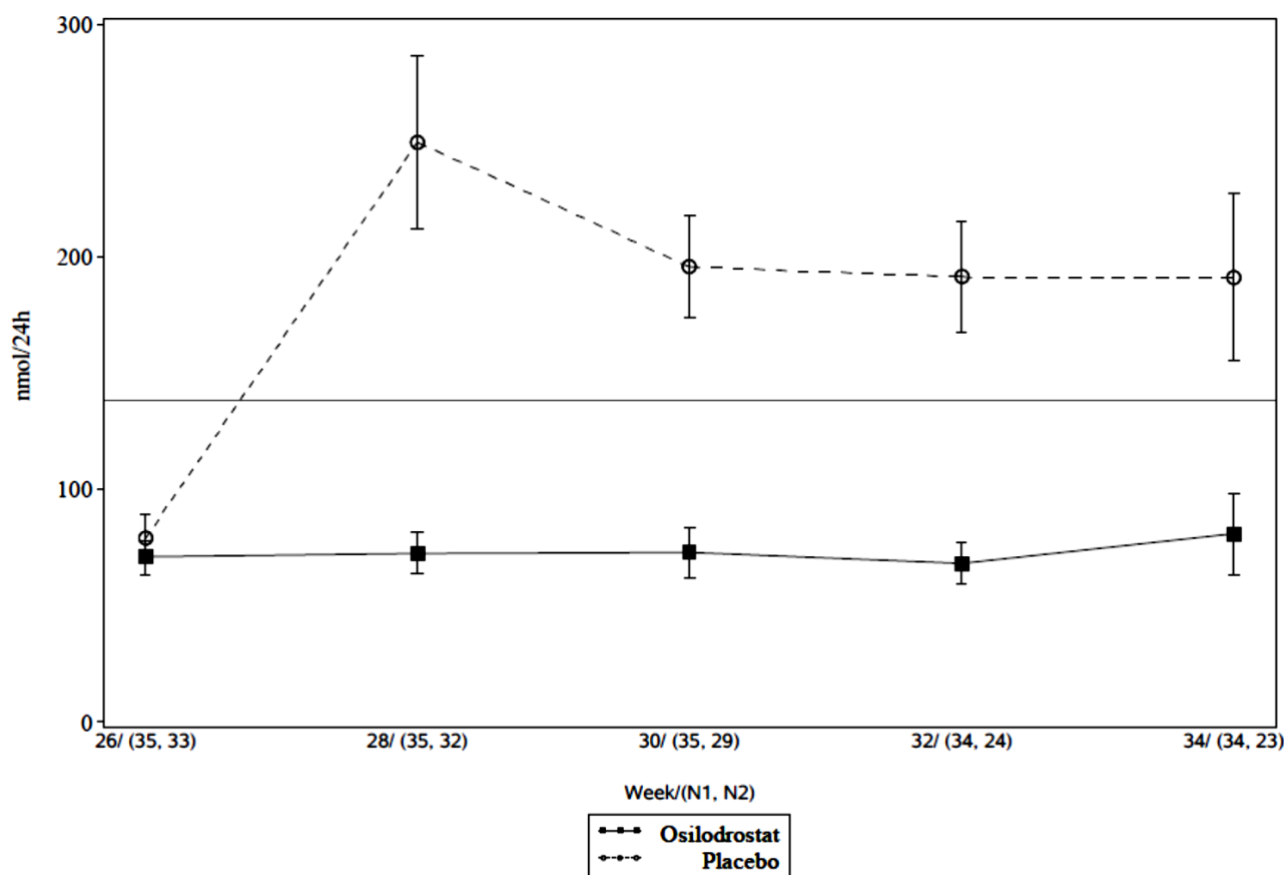
Tabela 8. Najważniejsze wyniki: badanie III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga (badanie C2301)

	Osilodrostat N=36 (%) (95% CI)	Placebo N=34 (%) (95% CI)	–
Pierwszorzędowy punkt końcowy: Odsetek pacjentów z odpowiedzią po zakończeniu okresu z losowym odstawieniem leczenia (tydzień 34)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	–
Różnica w odsetku odpowiedzi (iloraz szans): osilodrostat vs placebo	13,7 (3,7; 53,4) Wartość p w teście dwustronnym <0,001		–
Drugorzędowe punkty końcowe			Wszyscy pacjenci N=137
Najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy: Odsetek pacjentów z mUFC ≤GGN w tygodniu 24 i brak zwiększania dawki po tygodniu 12 (95% CI)			72 (52,6%) (43,9; 61,1)
Odsetek odpowiedzi całkowitych w odniesieniu do mUFC (mUFC ≤GGN) w tygodniu 48			91 (66,4%) (57,9; 74,3)
Mediana wartości mUFC i procentowa zmiana w tygodniu 48			63,3 nmol/24 h (-87,9%)

mUFC: średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu; GGN: górna granica normy; CI: przedział ufności; odpowiedź: mUFC ≤GGN
Źródło: ChPL Isturisa.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy i najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy (Tabela 8). Osilodrostat wykazał przewagę nad placebo w 34. tygodniu badania. Całkowity odsetek odpowiedzi w ramieniu osilodrostatu był wyższy i wyniósł 86,1% (95% CI: 70,5; 95,3) w porównaniu do ramienia placebo, w której wyniósł 29,4% (95% CI: 15,1; 47,5). Mediana stężenia mUFC zmniejszyła się do 62,5nmol/24h (zmiana o -84,1% względem wartości wyjściowych, n=125) w tygodniu 12, do 75,5nmol/24h (-82,3%, n=125) w tygodniu 24 oraz do 63,3nmol/24h (-87,9%, n=108) w tygodniu 48.

Wykres 1. Średnie (+/- SE) mUFC (nmol/24h) podczas okresu RW badania od momentu randomizacji



Pozioma linia przy 138 nmol/24h oznacza górną granicę normy dla mUFC.
Analiza obejmuje zaplanowane wizyty tyko podczas randomizowanego okresu badania.

± oznaczony jest błąd standardowy.

(N1, N2) przedstawia liczbę pacjentów otrzymujących odpowiednio osilodrostat i placebo z oceną mUFC podczas każdej wizyty. Uwzględniono tylko dane dotyczące okresu RW.

Źródło: EMA Assessment report Isturisa, 2019, str. 61.

W momencie randomizacji (tydzień 26) średnie (SD) poziomy mUFC były podobne w ramieniu osilodrostatu (70,9 nmol/24h, SD = 43,53) i placebo (79,1 nmol/24h, SD = 57,90). Gdy pacjenci zaprzestali leczenia osilodrostatem w 26. tygodniu i zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo, stężenia mUFC gwałtownie wzrosły (Wykres 1).

Pod koniec okresu RW i gdy pacjenci wznowili leczenie osilodrostatem, stężenie mUFC szybko spadło. W 34. tygodniu badania mediana poziomów mUFC była niższa w grupie osilodrostatu (50,1 nmol/24h; zakres: 11,9 do 610,8) w porównaniu z grupą placebo (139,7 nmol/24h; zakres: 29,8 do 849,5). Odpowiadało to medianie procentowej zmiany od randomizacji wynoszącej -13,9% (-70,1 do 1019,9) w grupie osilodrostatu i 174,6% (- 58,1 do 2588,8) w grupie placebo.

Analiza zmian w mUFC z powtórzonymi pomiarami wykazuje spójny efekt biochemiczny osilodrostatu w porównaniu z placebo w okresie RW. W ramieniu osilodrostatu wystąpiło około 10% zmniejszenie w stosunku do średniej mUFC na początku randomizacji w okresie RW. Natomiast w grupie placebo wystąpił ok. 200% wzrost średniej mUFC od randomizacji w tym samym okresie.

Podczas 8-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego badania nie wystąpiły żadne zgony. W okresie przedłużenia, po 1,5 roku leczenia osilodrostatem u osoby z historią chorób psychicznych odnotowano jeden zgon z powodu samobójstwa. Kolejny zgon nastąpił w okresie przedłużenia po 2,5 latach leczenia osilodrostatem. Jako przyczynę zgonu podano wirusowe zapalenie żołądka i jelit oraz niewydolność krążeniowo-oddechową.

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

U wszystkich pacjentów podczas badania wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęściej występowały: nudności (42%), ból głowy (34%), zmęczenie (28%) i niewydolność kory nadnerczy (28%).

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia były niewydolność kory nadnerczy (4%), niedobór glikokortykoidów (4%), ból głowy (3%) i wymioty (3%). W obu grupach pacjentów (leczonych osilodrostatem oraz przyjmujących placebo) odsetek występowania działań niepożądanych był podobny i wynosił kolejno 72% dla osilodrostatu i 66% dla placebo).

Natomiast, zgodnie z ChPL najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach rejestracyjnych III fazy z osilodrostatem były: niedoczynność kory nadnerczy (51%), uczucie zmęczenia (44%), obrzęk (21%), wymioty (22%), nudności (42%) i ból głowy (34%). Najcięższym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem osilodrostatu jest niedoczynność kory nadnerczy.

Tabela 9. Działania niepożądane dla leku Isturisa

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Preferowany termin*
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	Niedoczynność kory nadnerczy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hipokaliemia, zmniejszone łaknienie
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy, ból głowy
	Często	Omdlenie
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Wymioty, nudności, biegunka, ból brzucha
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wysypka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
	Często	Hirsutyzm**, trądzik**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, obrzęk
	Często	Złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie stężenia testosteronu we krwi**, zwiększenie stężenia kortykotropiny we krwi
	Często	Wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, zwiększenie aktywności transaminaz

* Niektóre terminy oznaczają termin zbiorczy obejmujący dwa lub więcej terminów preferowanych MedDRA, które uznano za klinicznie podobne. Termin „niedoczynność kory nadnerczy” obejmuje: niedobór glikokortykoidów, ostra niedoczynność kory nadnerczy, zespół odstawienia steroidów, zmniejszenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu, zmniejszenie stężenia kortyzolu.

** Częstość występowania „bardzo często” u kobiet.

Źródło: ChPL Isturisa.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność:

a. Wpływ na przeżycie

Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia pacjentów z endogennym zespołem Cushinga po terapii osilodrostatem nie stanowiły pierwszorzędných punktów końcowych w badaniu rejestracyjnym. Skuteczność leku oceniano za pomocą zastępczych punktów końcowych w związku z czym badanie nie dostarcza dowodów na to, że leczenie produktem Isturisa przedłuża życia chorych, co stanowi podstawę do odstąpienia od modelowania.

b. Wpływ na jakość życia

Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza użyteczności stanów zdrowia EQ-5D, kwestionariusza jakości życia Cushinga (CushingQoL) oraz skali depresji Becka (ang. Beck Depression Inventory, BDI).

Podczas badania zaobserwowano poprawę jakości życia u wszystkich pacjentów w stosunku do uzyskanych wartości wyjściowych, lecz nie udało się wykazać, że stwierdzone różnice osiągnęły poziom istotności statystycznej (brak dowodów na istnienie różnic).

Ocena wartości zaobserwowanej poprawy wyników w zakresie depresji (zmiany istotne statystycznie) jest niemożliwa ze względu na brak porównania wyników jakości życia uzyskanych dla depresji z innym leczeniem przeciwdepresyjnym oraz brak informacji o stosowanych u pacjentów lekach przeciwdepresyjnych.

c. Wyleczenie

Punkty końcowe odnoszące się do wyleczenia pacjentów z endogennym zespołem Cushinga po terapii osilodrostatem nie stanowiły pierwszorzędných punktów w badaniu rejestracyjnym. Wyniki leczenia lekiem i placebo są trudne do interpretacji – szczególnie stosunkowo duży odsetek ustąpienia choroby przy zastosowaniu placebo (ok. 30%) (jeśli przyjąć, że uzyskanie prawidłowej kortyzolemii jest miarą wyleczenia)

d. Zastępcze punkty końcowe

Głównym celem badania było porównanie wskaźnika całkowitej odpowiedzi na koniec 8-tygodniowego okresu wycofania z randomizacji (tydzień 34) między pacjentami przydzielonymi losowo do kontynuacji aktywnego leczenia i pacjentami przyjmującymi placebo.

Wyniki badania rejestracyjnego pokazują, że osilodrostat skutecznie obniża mUFC u pacjentów z chorobą Cushinga oraz, że efekt utrzymuje się do co najmniej 48 tygodni. Natomiast, ograniczone dane długoterminowe wykazały, że działanie osilodrostatu może utrzymywać się na dłużej ale wielkość obserwowanej populacji uniemożliwia formułowanie wniosków dotyczących długotrwałego bezpieczeństwa w porównaniu do długotrwałej skuteczności.

Wysoki odsetek odpowiedzi w ramieniu placebo (prawie 30%) może wzbudzać wątpliwości dotyczące prawidłowości przeprowadzonej rekrutacji do badania, co może z kolei stanowić o niepewności uzyskanych wyników.

Brak bezpośrednich porównań do innych opcji terapeutycznych uniemożliwia wybór najlepszego leku.

Oparcie badania na zastępczych punktach końcowych nie dostarcza wystarczających informacji o wpływie leku Isturisa na istotne klinicznie punkty końcowe.

Bezpieczeństwo:

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że w obu grupach pacjentów (leczonych osilodrostatem oraz przyjmujących placebo) odsetek występowania działań niepożądanych wynosił kolejno 72% dla osilodrostatu i 66% dla placebo.

Krótki horyzont czasowy badania skutkuje brakiem informacji na temat występowania działań niepożądanych i zgonów w trakcie długotrwałej terapii osilodrostatem. Wielkość populacji objętej obserwacją uniemożliwia wykrycie istotnych, ale rzadkich działań niepożądanych (np. przedwczesne zgony jako SAE).

Brak informacji na temat postępowania z pacjentami, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane oraz brak danych o efektach tych działań uniemożliwia dokładniejszą ocenę znaczenia występujących objawów.

7. Ocena farmakoekonomiczna

7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstępują od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Należy jednak zwrócić uwagę na to, że terapia lekiem Isturisa jest stosowana ciągle, a jej roczny koszt [redacted] progu efektywności. Oznacza to, że nawet w przypadku założenia skuteczności analogicznej do wzorca jakim jest dializa (tj. choroba śmiertelna w krótkim czasie, a zastosowana dializa gwarantuje przeżycie praktycznie wszystkim chorym, co oznacza, że w czasie roku stosowania można założyć korzyść zdrowotną na poziomie 1 LYG), terapia osilodrostatem [redacted].

W tym przypadku choroba nie przebiega tak ciężko jak skrajna niewydolność nerek, w związku z czym nie można oczekiwać skuteczności analogicznej do dializy.

W związku z powyższym wykazanie inkrementalnej efektywności kosztowej w modelu farmakoekonomicznym [redacted].

7.1.1. Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

7.1.2. Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Na podstawie danych z [redacted] obliczono średnie ceny za 1 mg dla ocenianej technologii lekowej. Oszacowany średni koszt rocznej terapii produktem Isturisa wyniósł [redacted] PLN. Cennik leków przedstawiono w Załączniku 11.1.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Isturisa zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL.

Tabela 10. Oszacowanie kosztów terapii

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Powtórzenie dawki na dobę	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7	8=2×5×6×7
Oceniana technologia: Isturisa 2 mg – dawka minimalna/początkowa							
Osilodrostat	2	2	1	2	365	[redacted]	[redacted]
Oceniana technologia: Isturisa 4,5 mg – dawka średnia/podtrzymująca							
Osilodrostat	4,5	2	1	2	365	[redacted]	[redacted]
Oceniana technologia: Isturisa 30 mg – dawka maksymalna/początkowa							
Osilodrostat	30	2	1	2	365	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne.

Oszacowany roczny koszt terapii osilodrostatem [redacted]

Dla porównania, w Niemczech roczne koszty leczenia osilodrostatem na pacjenta określono na: 10 962,78–269 985,39 EUR z 16% VAT oraz 11 263,72–277 400,73 EUR z 19% VAT przy uwzględnieniu jedynie kosztów leków.

7.3. Model farmakoekonomiczny

Brak modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego leku.

7.3.1. Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

7.3.2. Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

7.4. Wyniki modelu farmakoekonomicznego

Brak modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego leku.

7.4.1. Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

7.4.2. Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

7.5. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu zidentyfikowania opublikowanych analiz HTA dotyczących ocenianej technologii lekowej dokonano przeszukania wolnotekstowego w wyszukiwarce internetowej Google oraz systematycznego przeszukania bazy danych medycznych Medline via PubMed oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- National Library of Medicine- baza PubMed - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniach 23.12.2020 r. oraz 20.01.2021 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: isturisa, osilodrostat. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych opracowań.

7.6. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.12.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: isturisa, osilodrostat. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>

- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono informacje o rekomendacjach będących trakcie realizacji. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Zorginstituut Nederland 2020	Endogenny zespół Cushinga u osób dorosłych	W trakcie realizacji. Przewidywane zakończenie prac nad rekomendacjami to luty 2021 r.
IQWiG 2020	Endogenny zespół Cushinga u osób dorosłych	W trakcie realizacji. Firma określiła roczne koszty leczenia osilodrostatem na pacjenta w wysokości od 10 962,78 EUR do 269 985,39 EUR z 16% VAT i od 11 263,72 EUR do 277 400,73 EUR z 19% VAT (uwzględniono tylko koszty leków).

Źródło: Opracowanie własne.

PODSUMOWANIE:

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że:

- w Niemczech (IQWiG) określono roczne koszty leczenia produktem Isturisa;
- w Niderlandach trwa weryfikacja.

7.7. Dyskusja analiz farmakoekonomicznych

Nie dotyczy.

8. Ocena niepewności wnioskowania

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Interwencja została porównana do placebo.
- 48 tygodniowy horyzont czasowy badania rejestracyjnego.
- Krótki (8 tygodniowy) okres randomizacji.
- Nieliczna populacja.
- Badanie rejestracyjne opierało się na zastępczych punktach końcowych (brak istotnych klinicznie punktów końcowych).

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

8.3. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Nie dotyczy.

8.4. Niepewności związane z modelowaniem

Nie dotyczy.

8.5. Niepewność dodatkowych danych

- Możliwe przeszacowanie populacji objętej leczeniem.

9. Wnioski

9.1. Jakość materiału dowodowego

Pomimo wysokiej oceny jakości badania rejestracyjnego (badanie uzyskało 6 punktów na 7 możliwych w skali Cochrane) zidentyfikowano liczne ograniczenia wpływające na niepewność oszacowań niniejszego opracowania.

Do głównych ograniczeń należą: krótki czas obserwacji, krótki okres randomizacji, nieliczna próba kliniczna oraz brak bezpośredniego porównania ocenianej technologii medycznej do innych opcji terapeutycznych. Ponadto, skuteczność leku oceniano za pomocą zastępczych punktów końcowych w związku z czym badanie nie dostarcza dowodów na to, że leczenie produktem Isturisa przedłuża życia chorych.

Ograniczenia te uniemożliwiają zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoekonomicznego.

9.2. Siła interwencji

Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia i wyleczenia pacjentów z endogennym zespołem Cushinga po terapii osilodrostatem nie stanowiły pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu rejestracyjnym.

Głównym celem badania było porównanie wskaźnika całkowitej odpowiedzi na koniec 8-tygodniowego okresu wycofania z randomizacji (tydzień 34) między pacjentami przydzielonymi losowo do kontynuacji aktywnego leczenia i pacjentami przyjmującymi placebo.

Zaobserwowana w badaniu poprawa jakości życia w stosunku do wartości wyjściowych nie dostarcza dowodów na istnienie różnic (nie udało się wykazać, że stwierdzone różnice osiągnęły poziom istotności statystycznej)

Wykazano, że osilodrostat skutecznie obniża mUFC u pacjentów z chorobą Cushinga oraz, że efekt terapii utrzymuje się do co najmniej 48 tygodni. Ograniczone dane długoterminowe wykazały, że działanie osilodrostatu może utrzymywać się na dłużej ale wielkość obserwowanej populacji uniemożliwia formułowanie wniosków dotyczących długotrwałego bezpieczeństwa w porównaniu do długotrwałej skuteczności.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że w obu grupach pacjentów odsetek występowania działań niepożądanych był podobny jednak krótki horyzont czasowy badania skutkuje brakiem informacji na temat występowania działań niepożądanych i zgonów w trakcie długotrwałej terapii osilodrostatem. Ponadto, wielkość populacji objętej obserwacją uniemożliwia wykrycie istotnych ale rzadkich działań niepożądanych.

9.3. Analiza farmakoekonomiczna

Nie dotyczy.

9.4. Niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym: oparcia wyników odnoszących się do skuteczności na zastępczych punktach końcowych, krótkiego czasu trwania badania oraz braku porównania terapii osilodrostatem z leczeniem inną substancją aktywną.

Dodatkowo możliwe jest przeszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Isturisa.

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Pivonello 2020 Pivonello R. et al., Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicenter phase III study with a doubleblind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020. Published online July 27, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30240-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30240-0).

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ES 2015 Nieman L.K. et al., Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2015, 100(8):2807–2831.

ESE 2018 Raverot G. et al., European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *European Journal of Endocrinology* (2018) 178, G1–G24.

ERCUSYN 2018 ERCUSYN. Guidelines for optimal diagnosis and treatment. <https://www.ercusyn.eu/ercusyn/wp-content/uploads/sites/2/2018/05/ERCUSYN-guidelines-for-optimal-diagnosis-and-treatment-1.pdf> (data dostępu: 28.12.2020 r.)

IQWiG 2020 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Dossierbewertung, IQWiG-Berichte – Nr. 979, Osilodrostat (endogenes Cushing-Syndrom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Auftrag: G20-14, Version: 1.0, 08.10.2020. <https://www.iqwig.de/> (data dostępu: 23.12.2020 r.)

NCCN 2.2020 NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine and adrenal tumors. Version 2.2020. July 24, 2020.

Zorginstituut Nederland 2020 Zorginstituut Nederland, GVS advice osilodrostat (Isturisa®) in the treatment of adultswith endogenous Cushing's syndrome. <http://www.zorginstituutnederland.nl/> (data dostępu: 23.12.2020 r.)

Pozostałe publikacje

AOTMiT-OT-434-53/2015 Ketoconazolom we wskazaniu choroba Cushinga; zespół Cushinga. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr: AOTMiT-OT-434-53/2015 (Zlecenie 025/2016), data ukończenia: 20.01.2016 r.

APD Signifor 2019 Analiza Problemu Decyzyjnego. Signifor® (pasyreotydy) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2019.

AWA Signifor 2019 Wniosek o objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotydy) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)”, Analiza Weryfikacyjna, AOTMiT, Nr: OT.4331.47.2019 (Zlecenie 187/2019), data ukończenia: 25.10.2019 r.

ChPL Isturisa Charakterystyka Produktu Leczniczego Isturisa (Osilodrostat), data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.01.2020.

EMA/653461/2019 European Medicines Agency, Assessment report: Isturisa, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/653461/2019, 14.11.2019, Corr. 25.06.2020.

EPAR 2020 EPAR Isturisa <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/isturisa> (data dostępu: 23.12.2020 r.)

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 116).

Opinia 27/2020 AOTMiT Opinia 27/2020 z dnia 13 marca 2020 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Metopirone (metyrapon) we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD-10 E24.0), w ramach RDTL. Nr zlecenia – 47/2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/047/REK/Rdtl_27_2020_Metopirone.pdf (data dostępu: 28.12.2020 r.)

Opinia 18/2018 AOTMiT Opinia 18/2018 z dnia 25 maja 2018 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Signifor (pasyreotydy) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego w ramach RDTL (ICD-10 E24.0). Nr zlecenia – 79/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/079/REK/Rdtl_18_2018.pdf (data dostępu: 28.12.2020 r.)

Opinia RP 54/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2020 z dnia 9 marca 2020 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Metopirone (metyrapon) we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD-10 E24.0), w ramach RDTL. Nr zlecenia – 47/2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/047/ORP/U_10_77_200309_o_54_Metopirone_metyrap_on_RDTL.pdf (data dostępu: 28.12.2020 r.)

Opinia RP 360/2018 Opinia Rady Przejrzystości nr 360/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnej ketoconazolom we wskazaniach pozarejestacyjnych. Nr zlecenia – 360/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_508_181220_opinia_360_ketoconazolom_off-label_cykl.pdf (data dostępu: 28.12.2020 r.)

Opinia RP 108/2018 Opinia Rady Przejrzystości nr 108/2018 z dnia 21 maja 2018 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Signifor (pasyreotydy) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego w ramach RDTL (ICD-10 E24.0). Nr zlecenia – 79/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/079/ORP/U_19_163_180521_opinia_108_Signifor_RDTL.pdf (data dostępu: 28.12.2020 r.)

Opinia RP 27/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ketoconazolum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Nr zlecenia – 025/2016. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/025/ORP/U_3_34_160125_opinia_27_ketoconazolum_off_label.pdf (data dostępu: 28.12.2020 r.)	
Rekomendacja 100/2019 Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 100/2019 z dnia 8 listopada 2019 roku 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)”. Nr zlecenia – 187/2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/187/REK/RP_11_2019_L-Carnitine_Cristalline.pdf (data dostępu: 28.12.2020 r.)	
Rekomendacja 42/2018 Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 42/2018 z dnia 11 maja 2018 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ketoconazole HRA (ketoconazolum) tabletki 200 mg, 60 szt. w opakowaniu we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Nr zlecenia – 33/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/033/REK/RP_42_2018_Ketoconazole.pdf (data dostępu: 28.12.2020 r.)	
Rekomendacja 55/2016 Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 55/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Metopirone (metyrapon), 250 mg, kapsułki miękkie, 50 szt., we wskazaniu: endogenne zespoły Cushinga. Nr zlecenia – 126/2015. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/126/REK/RP_55_2016_Metopirone.pdf (data dostępu: 28.12.2020 r.)	
Stanowisko RP 102/2019	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)”. Nr zlecenia – 187/2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/187/SRP/u_7_54_190218_s_14_l-carnitine_crystalline_import.pdf (data dostępu: 28.12.2020 r.)	
Stanowisko RP 43/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2018 z dnia 7 maja 2018 roku w sprawie oceny leku Ketoconazole HRA (ketoconazolum) we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Nr zlecenia – 33/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/033/SRP/U_17_143_180507_stanowisko_43_Ketoconazole_HRA.pdf (data dostępu: 28.12.2020 r.)	
Stanowisko RP 94/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Metopirone (metyrapon) kod EAN: 5909991185473, we wskazaniu: leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. Nr zlecenia – 126/2015. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/126/SRP/U_331_20160822_stanowisko_94_Metopirone_w_ref.pdf (data dostępu: 28.12.2020 r.)	
NCT02697734	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02697734?term=Osilodrostat&draw=2&rank=2 (data dostępu: 03.02.2021 r.)	
NCT02468193	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02468193?term=Osilodrostat&draw=2&rank=3 (data dostępu: 03.02.2021 r.)	
NCT03606408	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03606408?term=Osilodrostat&draw=2&rank=5 (data dostępu: 03.02.2021 r.)	
NCT01331239	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01331239?term=Osilodrostat&draw=2&rank=8 (data dostępu: 03.02.2021 r.)	
NCT02180217	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02180217 (data dostępu: 04.02.2021 r.)	

11. Załączniki

11.1. Cennik technologii lekowych

Tabela 12. Cennik leków (zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 18.02.2021 r., wynoszącym 1,00 EUR= 4,4857 PLN)

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawka	Jednostka dawki	Postać	Zawartość opakowania	Jednostka zawartości opakowania	Cena za opakowanie w USD	Cena za opakowanie w EUR	Cena za opakowanie w PLN	Cena za mg w PLN	Źródło
Isturisa	Osilodrostat	1	mg	tabletki powlekane	60	tabl.	–				
Isturisa	Osilodrostat	5	mg	tabletki powlekane	60	tabl.	–				
Isturisa	Osilodrostat	10	mg	tabletki powlekane	60	tabl.	–				
Średnia cena:											Obliczenie

Źródło: Opracowanie własne.

11.2. Strategie wyszukiwania publikacji

11.2.1. Strategia wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych

Tabela 13. Strategia wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 20.01.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cost* OR Economic* OR Pharmacoeconomic* OR CMA OR CUA OR CEA	1 404 576
#2	isturisa OR osilodrostat	39
#3	#1 AND #2	0

11.3. Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych

Tabela 14 przedstawia propozycję programu lekowego dla preparatu Isturisa w leczeniu endogennego zespołu Cushinga przygotowaną na podstawie informacji zawartych w ChPL oraz danych z badania rejestracyjnego przedstawionych na ClinicalTrials.gov. Załączony program stanowi jedynie propozycję i wymaga konsultacji z ekspertami klinicznymi.

Tabela 14. Propozycja projektu programu lekowego dla leczenia endogennego zespołu Cushinga preparatem Isturisa

Leczenie endogennego zespołu Cushinga preparatem Isturisa		
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<p><u>Wskazania do stosowania:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat. 2. Udokumentowany endogenny zespół Cushinga. 3. Potwierdzona trwała lub nawracająca choroba Cushinga. 4. Wartość mUFC > 1,5 x ULN. 5. Poranna ACTH w osoczu powyżej LLN. 6. Nadmiar ACTH wywołany przez dysfunkcję przysadki. 7. Pacjenci z chorobą Cushinga <i>de novo</i>, u których nie można było wykonać operacji (guzy niedostępne chirurgicznie, pacjenci odmawiający leczenia operacyjnego lub brak możliwości leczenia operacyjnego). 8. W przypadku wykonanej wcześniej radioterapii – co najmniej 2 lata (w przypadku radiochirurgii stereotaktycznej) lub 3 lata (w przypadku radioterapii konwencjonalnej) od czasu ostatniego napromieniania do momentu włączenia do badania. 9. W przypadku wcześniejszego leczenia farmakologicznego choroby Cushinga – pacjenci poddani okresowi wypłukania leków. <p><u>Kryteria uniemożliwiające zastosowanie terapii:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci z uciskiem skrzyżowania nerwów wzrokowych z powodu makrogruczolaka lub pacjenci z wysokim ryzykiem ucisku skrzyżowania nerwów wzrokowych. 2. Pacjenci z rozpoznaniem dziedzicznym zespołem nadmiernego wydzielania hormonów. 3. Pacjenci z zespołem Cushinga spowodowanym ektopowym wydzielaniem ACTH lub zespołem Cushinga niezależnym od ACTH. 4. Pacjenci, z występującymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc w EKG lub ryzykiem wystąpienia wielokształtnego 	<p><u>Dawkowanie dzienne:</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa to 2 mg osilodrostatu dwa razy na dobę.</p> <p>Dawkę można stopniowo zwiększać (początkowo o 1 lub 2 mg) w oparciu o indywidualną odpowiedź na leczenie i tolerancję, w celu osiągnięcia prawidłowego stężenia kortyzolu.</p> <p>Zwiększenia dawki nie należy dokonywać częściej niż raz na 1-2 tygodnie i należy kierować się wynkami oznaczenia kortyzolu oraz indywidualną odpowiedzią kliniczną.</p> <p>Dawkę osilodrostatu należy zmniejszyć lub czasowo przerwać leczenie, jeśli stężenie kortyzolu wyniesie poniżej dolnej granicy normy lub jeśli dojdzie do szybkiego zmniejszenia się stężenia kortyzolu do dolnego zakresu normy, bądź jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy wskazujące na hipokortyzolizm. Podawanie produktu leczniczego Isturisa można wznowić w mniejszej dawce po ustąpieniu objawów, o ile stężenie kortyzolu będzie wyższe niż dolna granica normy przy braku substytucji gl korykoidów. Postępowanie z innymi podejrzanymi działaniami niepożądanymi na każdym etapie leczenia może również wymagać czasowego zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania leczenia.</p> <p>Dawka podtrzymująca stosowana zazwyczaj w badaniach klinicznych wahała się od 2 do 7 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego Isturisa wynosi 30 mg dwa razy na dobę.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien przyjąć przepisaną dawkę w kolejnym wyznaczonym terminie; nie należy podwajać kolejnej dawki leku.</p> <p><u>Modyf kacje dawkowania przewidziane w ChPL:</u></p> <p>1. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (wg skali Childa-Pugha):</p> <ul style="list-style-type: none"> • klasa A – brak konieczności dostosowywania dawki; • klasa B – zalecana dawka początkowa to 1 mg dwa razy na dobę; • klasa C – zalecana dawka początkowa to 1 mg raz na dobę wieczorem, z początkowym stopniowym zwiększaniem dawki do 1 mg dwa razy na dobę. 	<p>OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>1. Przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pełne badanie przedmiotowe (badanie wyglądu ogólnego, skóry, szyi [w tym tarczycy], oczu, uszu, nosa, gardła, płuc, serca, brzucha, płuc, węzłów chłonnych i kończyn [w tym badanie naczyń i badanie neurologiczne]). Jeśli jest to wskazane na podstawie wywiadu medycznego i/lub objawów, można wykonać badanie odbytnicy, zewnętrznych narządów płciowych, piersi i/lub miednicy. • Pomiary temperatury ciała, ciśnienia krwi i pulsu – po 5 minutach siedzenia pacjenta z oparciem na plecach i postawieniem obu stóp na podłodze; skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi mierzone trzy razy; powtarzane pomiary w pozycji siedzącej wykonywane w odstępach 1 - 2 minut. • dobowa zbiórka moczu do badania obecności wolnego kortyzolu i kreatyniny w moczu – 3 próbki 14 i 7 dni przed rozpoczęciem leczenia; • laboratoryjne badania krwi i moczu (hematologia, biochemia, panel tarczycy, koagulacja, lipaza, hemoglobina gl kozylowana [HbA1c], insulina na czczo i stężenie glukozy w osoczu, analiza moczu, testosteron i estradiol, LH i FSH, ACTH w osoczu, kortyzol, 11-deoksykortyzol, renina, aldosteron w surowicy, 11-deoksykortykosteron w surowicy, androstendion w surowicy, DHEAS, estron) – wyrównanie każdego przypadku hipokaliemii, hipokalcemii lub hipomagnezdemii; • densytometria (ang. <i>Dual-energy X-ray Absorptiometry</i>, DXA) – ocena gęstości mineralnej kości kręgow łędźwiowych (L1-L4 lub L2-L4) i szyjki lewej kości udowej (biodra). Jeśli skan szyjki lewej kości udowej nie jest możliwy, można zastosować prawą kość udową, która następnie powinna być skanowana konsekwentnie przez cały czas trwania leczenia; • MRI przysadki kontrastem dożylnym (gadolinowym); • 24-godzinne 12-kanalowe monitorowanie EKG metodą Holtera – jeśli odstęp QTc przekracza 480 ms, zaleca się konsultację z kardiologiem; • wykonanie badań wykluczających ciężą (m.in. test ciążowy); • fotograficzna ocena fizycznych objawów choroby (otyłość twarzy, hirsutyzm [tylko u kobiet], rozstęp, poduszeczki tłuszczowe nadobojczykowe i grzbietowe, zanik mięśni proksymalnych [atrofia], otyłość centralna [brzuszną] i wybroczyny [siniki]) – ocena w skali półilościowej: 0 = brak; 1 = łagodny; 2 = umiarkowane; i 3 = ciężki; dwa zdjęcia (jedno przednie i jedno boczne) od ramion w górę,

<p>częstoskurczu komorowego typu <i>torsade de pointes</i>.</p> <p>5. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym.</p> <p>6. Pacjenci chorzy na cukrzycę ze słabo kontrolowaną cukrzycą.</p> <p>7. Pacjenci bez eutyreozy.</p> <p>8. Pacjenci z poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z poważnymi chorobami wątroby.</p>		<p>oraz dwa zdjęcia (przód i tył tułowia) w pozycji stojącej;</p> <ul style="list-style-type: none"> • pomiar wzrostu i masy ciała. <p>2. W trakcie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pełne badanie przedmiotowe pacjenta. • Pomiary temperatury ciała, ciśnienia krwi i pulsu. • Dobowa zbiórka moczu do badania obecności wolnego kortyzolu i kreatyniny w moczu. • Regularne laboratoryjne monitorowanie krwi i moczu w celu wykrycia wszelkich ewentualnych nieprawidłowości w stężeniu magnezu, wapnia i potasu, a także pomiar stężenia kortyzolu. • Densytometria. • Pomiary masy ciała i obwodu talii. • Badania obrazowe przysadki. W celu kontroli wzrostu guza korykotropowego zalecane jest wykonanie badania MRI z kontrastem dożylnym (gadolinowym). W przypadku inwazyjnego rozrostu guza korykotropowego należy rozważyć przerwanie leczenia. • Podczas zwiększania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może zajść konieczność częstszego monitorowania czynności nadnerczy. • W celu kontroli wydłużenia odstępu QTc należy wykonać 24-godzinne 12-kanalowe monitorowanie EKG metodą Holtera w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a później w zależności od wskazań klinicznych. Jeśli odstęp QTc przekracza 480 ms w trakcie leczenia, zaleca się konsultację z kardiologiem. Może być wymagane czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. • Częstsze monitorowanie zapisu EKG zalecane jest u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT (m.in. wrodzony zespół długiego odstępu QT, istotna choroba układu serowo-naczyniowego, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT). • Okresowa kontrola stężenia elektrolitów. • Fotograficzna ocena fizycznych objawów choroby. • U kobiet w okresie rozrodczym konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej jeden tydzień po zakończeniu leczenia. W przypadku stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych innych niż doustne skojarzenie etynyloestradiolu i lewonorgestrelu, zaleca się stosowanie dodatkowej metody bariery antykoncepcyjnej. • Zaleca się, by stężenie kortyzolu (np. 24-godzinne stężenie wolnego kortyzolu w moczu, stężenie kortyzolu w surowicy/osoczu) było monitorowane co 1-2 tygodnie do czasu, gdy będzie się utrzymywać odpowiednia odpowiedź kliniczna. Po tym czasie można rozważyć rzadsze monitorowanie w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych, chyba że istnieją powody do dodatkowych kontroli. • Dodatkowe monitorowanie stężenia kortyzolu zalecane jest zwłaszcza w stanach zwiększonego zapotrzebowania na kortyzol, na przykład podczas stresu fizycznego lub psychicznego lub podczas zmian w jednocześnie przyjmowanych lekach
---	--	---

		<p>mogących wpływać na ekspozycję na osilodrostat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W ramach kontroli stężenia kortyzolu zaleca się stosowanie metod laboratoryjnych niewykazujących istotnej reaktywności krzyżowej z prekursorami kortyzolu, takimi jak 11-dezoksykortyzol, którego stężenie może się zwiększyć podczas leczenia osilodrostatem. • Pacjentów z objawami hipokortyzolizmu należy monitorować pod kątem hipotensji, hiponatremii, hiperkaliemii i (lub) hipoglikemii. W przypadku podejrzenia hipokortyzolizmu należy oznaczyć stężenie kortyzolu i rozważyć czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania osilodrostatu. W razie konieczności należy rozpocząć leczenie zastępcze kortykosteroidami. Podawanie produktu leczniczego Isturisa można wznowić w mniejszej dawce po ustąpieniu objawów, o ile stężenie kortyzolu przekroczy dolną granicę normy przy braku substytucji glikokortykoidami. • Zaleca się zachowanie ostrożności i ściślejsze monitorowanie pacjentów po wprowadzeniu do terapii lub odstawieniu produktów leczniczych będących silnymi inhibitorami lub induktorami wielu enzymów (np. ryfampicyny). • W przypadku podejrzenia przedawkowania podawanie produktu leczniczego Isturisa należy przerwać, sprawdzić stężenie kortyzolu, a w razie konieczności rozpocząć suplementację kortykosteroidów. Może zająć konieczność ścisłego monitorowania, w tym kontrolowania odstępu QT, ciśnienia krwi, stężenia glukozy, poziomu płynów i równowagi elektrolitowej do czasu, gdy stan pacjenta ustabilizuje się. <p>OCENA SKUTECZNOŚCI</p> <p>Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniu rejestracyjnym 2301, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na poprawę jakości życia pacjenta lub przeżycie. Kluczowe znaczenie mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana mUFC (średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu); • zmiana wyników densytometrii; • zmiana punktacji kwestionariuszy EQ-5D, CushingQoL oraz BDI; • zmiany fizycznych objawów choroby na zdjęciach.
--	--	---

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: ChPL Isturisa; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02180217> [dostęp: 04.02.2021].

11.4. Fragmenty EPAR dla leku Isturisa

Disease or condition

The therapeutic indication for Isturisa as requested by the applicant was:

“Isturisa is indicated for the treatment of endogenous Cushing’s syndrome in adults.”

Epidemiology

Endogenous Cushing’s syndrome (CS) denotes a group of rare diseases with an estimated overall prevalence of 0.7 to 2.4 per million population per year. The disease affects most commonly adults aged 20 to 50 and has a marked female preponderance. The chronic hypercortisolaemic state is associated with multiple comorbidities that increase the risk of cardiovascular disease and mortality. Compared to patients with controlled disease, patients with incompletely controlled disease are seriously ill and have at least a fivefold increased mortality, mainly due to metabolic and cardiovascular complications.

Clinical presentation

Clinical manifestations of chronic hypercortisolism include metabolic syndrome, insulin resistance, visceral obesity, glucose intolerance, hypertension, dyslipidaemia, and hypercoagulable state. Other clinical signs and symptoms of CS include: supraclavicular and dorsal fat pads; proximal muscle weakness; osteoporosis with increased risk of fractures; skin changes (wide purple striae, hirsutism, acne); impaired immune function with increased risk of infection; neuropsychiatric disorders (depression, mood changes, and cognitive impairment), hypogonadism, and menstrual disorders in women.

The diagnosis of CS is challenging, and patients often remain undiagnosed for many years before receiving appropriate diagnosis and therapy.

Management

Surgical resection of underlying tumour

The first-line treatment of nearly all forms of CS is surgical resection of the underlying tumour (exceptions include CS due to metastatic adrenal carcinoma or EAS with an unknown source of ACTH secretion or EAS associated with a metastatic malignant tumour). In a number of patients, medical intervention is initiated to bridge the time until surgery is scheduled or to improve their clinical conditions before surgery. Post-surgical remission rates of 60 to 90% have been reported in CD and up to 80% in EAS (Newell-Price et al 2006, Kelly 2007, Wagner-Bartak et al 2017). However, long-term follow-up of CD patients in remission shows a recurrence rate of up to 60% at 10 years (Newell-Price et al 2006).

Radiotherapy

Radiotherapy is a possible alternative for CD patients in whom surgery is not indicated or has not been successful; however, the treatment is associated with significant side effects and reoccurrence of disease (Kelly 2007, Biller et al 2008, Pivonello et al 2015). Radiotherapy may take many years to be effective and medical therapy is required until radiotherapy becomes effective.

Bilateral adrenalectomy

Bilateral adrenalectomy is associated with life-threatening primary adrenal insufficiency, life-long replacement therapy with mineral- and glucocorticoid therapy, possible hypercortisolism due to excess ACTH stimulation of residual adrenal tissue, and the development of an aggressive corticotroph tumor, Nelson syndrome (Azad et al 2015).

Medical therapy

To date, there is no single, established standard of care medical therapy for endogenous CS worldwide. Medical therapy is indicated in patients with hypercortisolism of adrenal origin (i.e., patients with adrenal hyperplasia, adenomas, and carcinomas) who are not surgical candidates or for whom surgery is not available or which is unlikely to cure the CS/hypercortisolism) and for patients not cured after surgery or have recurred after initial control by surgery. The goal is clinical normalization using cortisol levels as a proxy endpoint (except for mifepristone). This can be achieved either with a “block and replace” strategy in which circulating cortisol is reduced to minimally detectable levels and glucocorticoid replacement is added (avoiding supraphysiological doses) or with a “normalization” strategy aimed to achieve eucortisolism. If there is evidence of significant cyclicality, block and replace may be preferable, but it carries additional risk if higher doses and multiple medications are needed. Currently available medical therapies for CS are classified based on the site of drug action and include

pituitary-directed drugs, adrenal steroidogenesis inhibitors and glucocorticoid receptor antagonists (Tritos and Biller 2018).

Pituitary-directed drugs

Pasireotide (Signifor, Novartis) approved via centralized procedure for the “treatment of adult patients with Cushing’s disease for whom surgery is not an option or for whom surgery has failed.” since Apr-2012. In the pivotal study of the intramuscular formulation, 41% of patients were controlled at the primary endpoint (Lacroix 2018). Advantages include the once monthly frequency of administration (for the recently approved intramuscular formulation) and the causal nature of therapy (reduction of excess pituitary ACTH secretion). Disadvantages include a risk of hyperglycemia resulting from the inhibition of insulin secretion. Due to its mode of action, pasireotide cannot be used in patients with ACTH-independent causes of Cushing’s syndrome.

Adrenal steroidogenesis inhibitors

Steroidogenesis inhibitors are recommended under the following conditions:

- As second-line treatment after transsphenoidal surgery in patients with CD, either with or without RT/radiosurgery;
- As primary treatment of EAS in patients with occult or metastatic EAS together with targeted therapies to treat the underlying tumor;
- As adjunctive treatment to reduce cortisol levels in adrenocortical carcinoma.

Ketoconazole (Ketoconazole HRA, HRA Pharma) approved via centralized procedure for “the treatment of endogenous Cushing’s syndrome in adults and adolescents above the age of 12 years” since Nov-2014, after its removal from the market for the treatment of fungal infections due to the high risk of hepatotoxicity. A control rate of 49% at last available assessment has been reported in a retrospective patient record review (Castinetti 2014; no prospective trial data are currently available). Ketoconazole can be used in all types of Cushing’s syndrome however it has the potential for severe and sometimes fatal hepatotoxicity, its high drug-drug-interaction potential (because of its relatively unspecific inhibitory effects, a broad range of enzymes both within the steroidogenesis pathway and elsewhere are inhibited, resulting e.g. in near complete testosterone suppression), and the limited titration range (starting dose is one 200mg tablet tid; maximum dose is two 200mg tablets tid). Metyrapone (Metopirone, HRA Pharma) approved via national or mutual recognition procedure in 15 member states for “the management of patients with endogenous Cushing’s syndrome” (first EU approval UK 1973). Metyrapone has a lower impact on testosterone levels compared to ketoconazole but it has a limited availability, the lack of prospective clinical trial data, the short half-life which requires three to four times daily administration, gastrointestinal side effects, and the large product size (8x19 mm; the capsules should be taken with milk or after a meal to minimise nausea and vomiting).

Mitotane (Lysodren, HRA Pharma) approved via centralized procedure for the “symptomatic treatment of advanced (unresectable, metastatic or relapsed) adrenal cortical carcinoma (ACC)” since Apr-2004. It has a strong adrenolytic effect in the symptomatic treatment of advanced adrenal corticocarcinoma but a very slow onset of action and accumulation in storage sites in fat (reported terminal plasma half-lives range from 18 to 159 days) and the need for serum level monitoring. Mitotane has serious neurological, gastrointestinal and hepatic side effects and causes hypercholesterolemia, which significantly limits its benefit risk in non-malignant Cushing’s syndromes.

Cabergoline is a dopamine agonist that has been used off-label in the treatment of Cushing’s disease, based on an observed reduction in UFC levels in patients who have tumours with high expression of D2 receptors (De Bruin 2008).

Etomidate is a sedative which is sometimes used as a parenteral (intravenous) hypocortisolaemic agent before or during adrenalectomy in patients with severe life-threatening hypercortisolaemia where rapid control of cortisol levels is required and oral therapy is problematic. However, a highly co-ordinated multidisciplinary approach is necessary for the management of unwell hypercortisolaemic patients, as these patients have complex problems beyond the daily ward scope of medical and nursing staff. The clinical setting of an intensive care or high dependency unit is therefore recommended for close patient and biochemical testing monitoring, particularly for serum cortisol and potassium levels and the documentation of the level of sedation.

Glucocorticoid receptor antagonists

Use of these class of products with their action on the glucocorticoid receptor has been described in patients with Cushing’s syndrome, but are not authorised for this use in the EU and have limited or no availability in the EU.

Following the unmet medical need in CS, attempts have been made to combine different medical treatments in order to improve the biochemical control rate and, potentially, improving the safety profile by using lower doses. The number of such studies is quite limited and they included a low number of patients.