



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Signifor (pasyreotyd)  
we wskazaniu: leczenie choroby Cushinga  
u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne  
nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-RK-4351-8/13

Data ukończenia: lipiec 2013

## Wykaz skrótów

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**ACTH** – hormon adenokortykotropowy, kortykotropina

**ZC** – zespół Cushinga

**CRH** – podwzgórzowa kortykoliberyna

**TRH** – tyreoliberyna

**TSH** – tyreotropina

**T4** – tyroksyna

**T3** – trójjodotyreoniny

**FT4** – frakcja wolna tyroksyny

**GKS** – glikokortykosteroidy

**GnRH** – gonadoliberyna

**LH** – hormon luteinizujący

**FSH** – hormon folikulotropowy

**17-OHKS** – 17-hydroksyketosteroid

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

### KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Novartis Polska Sp. z.o.o.

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

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

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

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

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

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	9
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	12
2.5.2. Status rejestracyjny .....	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>15</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	16
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	17
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	17
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	17
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	17
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	18
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	18
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	19
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	20
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	20
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	22
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	23
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	23
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>24</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	24
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	24
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	26
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	27
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	27
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	27
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	29
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	29
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	32
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	34
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>34</b>

---

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	34
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	35
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	36
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	36
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	37
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	37
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>38</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>38</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>38</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>39</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	39
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	40
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	40
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>40</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>41</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>42</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>45</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>45</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLA-460-17140-3/AD/13

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

26.08.2013

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Signifor (pasyreotyd), 0,3 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958238;

Signifor (pasyreotyd), 0,6 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958276;

Signifor (pasyreotyd), 0,9 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958337

Wnioskowane wskazanie: leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Signifor 0,3 mg –

Signifor 0,6 mg –

Signifor 0,9 mg –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

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

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

*Novartis Polska Sp. z o.o.*

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

*Novartis Polska Sp. z o.o.*

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

1. Nie dotyczy

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. Nie dotyczy
-

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 6 czerwca 2013 r., znak: MZ-PLA-460-17140-3/AD/13 (data wpływu do AOTM 11 czerwca 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd), 0,3 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958238; Signifor (pasyreotyd), 0,6 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958276; Signifor (pasyreotyd), 0,9 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958337, w ramach programu lekowego "Leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem". Wraz ze zleceniem przekazano Agencji wnioski refundacyjny wraz z następującymi analizami:

Analiza problemu decyzyjnego: [REDAKTOWANE], Signifor® (pasyreotyd) w leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, Warszawa, 22 stycznia 2013 r., MAHTA.

Analiza kliniczna: [REDAKTOWANE], Signifor® (pasyreotyd) w leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, Analiza kliniczna, Wersja 1.0, Warszawa, 22 stycznia 2013 r., MAHTA.

Analiza ekonomiczna: [REDAKTOWANE], Signifor® (pasyreotyd) w leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny, Wersja 1.0, Warszawa, 28 lutego 2013, MAHTA.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: [REDAKTOWANE], Signifor® (pasyreotyd) w leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, Warszawa, 28 lutego 2013, MAHTA.

Analiza racjonalizacyjna: [REDAKTOWANE] Signifor® (pasyreotyd) w leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, Warszawa, 28 lutego 2013, MAHTA.

Pismem z dnia 25 czerwca 2013 r., znak: AOTM-RK-4351-8(2)/APe/2013 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Signifor względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Pismem z dnia 26 czerwca znak: MZ-PLR-460-18413-6/KWA/13 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Signifor, firmy Novartis Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień w ciągu 14 dni. Pismem z dnia 15 lipca 2013 r., znak: MZ-PLR-460-18341-3/KWA/13 (data wpływu do Agencji 16 lipca 2013 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Signifor, przedłożone przez firmę Novartis Polska Sp. z o.o. w dniu 11 lipca 2013 r. Dokumentacja zawierała zaktualizowane analizy:

Analiza problemu decyzyjnego: [REDAKTOWANE], Signifor® (pasyreotyd) w leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.1, Warszawa, 1 lipca 2013 r., MAHTA.

Analiza kliniczna: [REDAKTOWANE], Signifor® (pasyreotyd) w leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, Analiza kliniczna, Wersja 1.1, Warszawa, 1 lipca 2013 r., MAHTA.

Analiza ekonomiczna: [REDAKTOWANE], Signifor® (pasyreotyd) w leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny, Wersja 1.1, Warszawa, 5 lipca 2013, MAHTA.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: [REDAKTOWANE], Signifor® (pasyreotyd) w leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest



możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.1, Warszawa, 5 lipca 2013 r., MAHTA.

Analiza racjonalizacyjna: [REDACTED], Signifor® (pasyreotyd) w leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.1, Warszawa, 5 lipca 2013 r., MAHTA.

W przedstawionej dokumentacji wnioskodawca uwzględnił wszystkie uwagi.

Zwrócono się także o opinie do 13 ekspertów klinicznych, z których 1 udzielił odpowiedzi.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją pasyreotydu, podmiot odpowiedzialny odwołał się do podejścia egalitarnego do podejmowania decyzji refundacyjnych dla technologii stosowanych w chorobach rzadkich i ultrazadkich.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Signifor (pasyreotyd) nie był do tej pory przedmiotem posiedzenia Rady Przejrzystości.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Nie dotyczy

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: E24.0 - Choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego

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

- gruczolak przysadki umiejscowiony w przysadce (najczęściej);
- zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (rzadziej);
- zespół ektopowego wydzielania podwzgórzowej kortykoliberyny (CRH, najrzadziej) (Zgliczyński 2011).

### Epidemiologia

Choroba Cushinga jest najczęstszą przyczyną endogennej hiperkortyzolemii i odpowiada za 70% przypadków zespołu Cushinga (ZC). Jej częstość występowania w populacji europejskiej szacuje się na 30/mln, a roczna zapadalność na 2-3/mln (Zgliczyński 2011) lub 1-10/mln (Szczeklik 2012). Szczyt zachorowań przypada na 20-30 r.ż. kobiety chorują 4-8 krotnie częściej od mężczyzn.

Według danych EMA choroba Cushinga występuje z częstości 0,4 na 10 000 mieszkańców w populacji europejskiej (EMA 2009)

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

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

W ostatnim czasie wraz z postępami diagnostyki wzrasta rozpoznawalność choroby Cushinga.

### Etiologia i patogeneza

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 podwzgórzową kortykoliberynę (CRH).

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 ZC.

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 wzrodu i niepłodność.

Hiperkortyzolemia hamuje również czynność tarczycy, zmniejszając wydzielanie tyreoliberyny (TRH) i tyreotropiny (TSH), oraz konwersję tyroksyny (T4) do trójjodotyreoniny (T3). Tak więc w celu monitorowania czynności tarczycy należy oznaczać frakcję wolną tyroksyny (FT4), a nie TSH (Szczeklik 2012).

### **Klasyfikacja**

ICD-10: E24.0 - Choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego

### **Obraz kliniczny**

Objawy choroby Cushinga są głównie związane z hiperkortyzolemią, a nie z obecnością guza śródsiódłowego, gdyż występujące zazwyczaj mikrogruczolaki przysadki nie wywołują objawów neurologicznych (Szczeklik 2012).

Objawy podmiotowe:

- osłabienie mięśniowe i zła tolerancja wysiłku fizycznego, duża podatność ścieńczącej skóry na urazy, z powstawaniem trudno gojących się owrzodzeń – spowodowane wzmożonym katabolizmem białek (do osłabienia mięśni przyczyniają się też niedobory potasu i fosforanów, wydalanych w nadmiarze z moczem);
- zwiększone pragnienie i wielomocz – wskutek hiperglikemii (cukrzyca);
- nadmierny apetyt (główna przyczyna otyłości);
- ból i zawroty głowy – związane z nadciśnieniem tętniczym;
- chwiejność emocjonalna, skłonność do depresji, a niekiedy do euforii, pogorszenie pamięci, rzadko stany psychiatryczne, skłonności samobójcze;
- ból kostny wywołany patologicznymi złamaniami w przebiegu zaawansowanej osteoporozy – skutek nasilonego przez glikokortykosteroidy (GKS) katabolizmu macierzy kostnej, ujemnego bilansu wapnia w wyniku zmniejszenia jego wchłaniania w przewodzie pokarmowym i nasilonego wydalania z moczem; złamaniami patologicznym ulegają kości zawierające głównie tkankę kostną bełczkowatą, czyli trzony kręgow, żebra oraz kości łonowe i kulszowe;
- skłonność do zakażeń, zwłaszcza oportunistycznych (np. grzybiczych), często o ciężkim przebiegu – wskutek obniżenia odporności komórkowej i humoralnej;
- osłabienie potencji u mężczyzn, a u kobiet skąpe miesiączki albo wtórny brak miesiączki – w następstwie hamowania wydzielania gonadoliberyny (GnRH) i gonadotropin (hormonu luteinizującego [LH] i hormonu folikulotropowego [FSH]), ze stłumieniem czynności hormonalnej gruczołów płciowych, spadkiem wydzielania testosteronu, estrogenów oraz brakiem owulacji;
- objawy wtórnej niedoczynności tarczycy – wskutek zahamowania wydzielania TRH i TSH;
- zaburzenia widzenia – spowodowane jaskrą lub zaćmą (głównie u chorych z predyspozycją genetyczną);
- objawy choroby niedokrwiennej serca – rozwijającej się wskutek dyslipidemii androgennej i nadciśnienia tętniczego;
- objawy choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, zwłaszcza u osób przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Objawy przedmiotowe:

- otyłość typu centralnego, z otłuszczeniem tułowia i karku, z poduszczkami tłuszczowymi w dołkach nadobojczykowych i ze szczupłymi kończynami; twarz zaokrąglona („księżycowata”), często zaczerwieniona (wskutek nadkrwistości i ścieńczenia skóry);
- szerokie, czerwone lub czerwono-sine rozstępy (striae) na skórze brzucha, bioder, sutków, ud, a u osób młodych także wokół dołów pachowych i łokciowych – wskutek pęknięcia włókien sprężystych; należy różnicować z wąskimi, różowymi, często licznymi rozstępami skóry, które powstają u osób młodych w czasie szybkiego przybierania na wadze, bez związku z hiperkortyzolemią;
- ścieńczenie skóry;

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

- łatwo powstające wylewy krwawe do skóry, niekiedy samoistne wybroczyny – wskutek nadmiernej kruchości ścian naczyń krwionośnych;
- zanik mięśni kończyn tułowia;
- nadciśnienie tętnicze (70-80% przypadków ZC, przeważnie łagodne lub umiarkowane) (Zgliczyński 2011)

## Diagnostyka

### Badania laboratoryjne

Podstawowe badania biochemiczne:

- hipokaliemia i hiperkaliemia oraz hipofosfatemia z hiperfosfaturią – wskutek zmniejszonego wchłaniania zwrotnego potasu i fosforanów w cewkach nerkowych;
- hiperglikemia (upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca) – wskutek nasilenia glukoneogenezy i glikogenolizy oraz zmniejszenia zużycia glukozy przez tkanki;
- zwiększone stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów, zmniejszone stężenia HDL;
- zwiększona liczba erytrocytów, leukocytów i płytek krwi oraz zwiększone stężenie hemoglobiny – wskutek pobudzenia szpiku;
- zmniejszenia liczby krążących limfocytów, eozynofili i monocytów głównie wskutek ich migracji do przestrzeni pozakomórkowej.

### Badania hormonalne:

- zwiększone stężenie kortyzolu w surowicy i ślinie;
- brak rytmu dobowego wydzielania kortyzolu;
- zwiększone wydalanie wolnego kortyzolu (ew. 17-hydroksyketosteroidu [17-OHKS] lub wolnych kortykoidów) z moczem;
- test hamowania małą dawką (1 mg albo 2 mg) deksametazonu – stężenie kortyzolu >50 nmol/l (>1,8µg/dl);
- niezahamowane stężenie ACTH, tj. > pmol/l (20 ng/l), wzrastające o >35% po podaniu CRH;
- hiperkortyzolemia, ulegająca zmniejszeniu o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowych w teście hamowania 8 mg deksametazonu, lecz nie przy mniejszych dawkach (1 lub 2 mg) deksametazonu (Szczeklik 2012).

### Badania obrazowe

- rezonans magnetyczny (MR) z zastosowaniem środka kontrastującego – gruczolak (wykrywa 60-70% mikrogruczolaków);
- tomografia komputerowa (TK) – mało przydatna, gdyż gruczolak przysadki produkujący ACTH często jest mały (<5 mm)
- RTG klatki piersiowej – może ujawniać powiększenie lewej komory serca u chorych z długotrwałym nadciśnieniem tętniczym lub cechy niewydolności serca;
- RTG kości – cechy osteoporozy, złamania patologiczne; u dzieci i młodzieży często opóźnienia wieku kostnego;
- densytometria – cechy osteopenii we wczesnej fazie choroby Cushinga, częściej – osteoporozy, szczególnie w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i w bliższym odcinku kości;
- scyntygrafia receptorowa z zastosowaniem analogów somatostatyny – w celu wykrycia guzów neuroendokrynnych wydzielających ektopowo ACTH (Szczeklik 2012).

Chorobę Cushinga rozpoznaje się na podstawie klinicznych i laboratoryjnych objawów hiperkortyzolemii (ZC) z niezahamowanym stężeniem ACTH, zahamowaniem wydzielania kortyzolu dopiero dużą dawką (8 mg) deksametazonu i obecnością gruczolaka przysadki w MR. Niestwierdzenie gruczolaka w MR nie wyklucza jednak choroby Cushinga.

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

Jeżeli u chorego z ACTH-zależnym zespołem Cushinga wyniki badań hormonalnych i obrazowych są sprzeczne, to należy rozważyć celowość równoczesnego, obustronnego cewnikowania zatok skalistych dolnych z oznaczeniem stężenia ACTH po stymulacji CRH w spływającej do nich z przysadki krwi żyłnej (badanie BIPSS). Metoda ta pozwala nie tylko na zróżnicowanie źródła nadprodukcji ACTH (między produkcją ektopową a przysadkową), ale także na podstawie gradientu stężeń ACTH we krwi żyłnej spływającej z obu stron przysadki umożliwia określenie części gruczołu, w której położony jest mikrogruczolak. Ułatwia to neurochirurgowi lokalizację zmiany i pozwala na oszczędne usunięcie tylko części przysadki z niewidocznym makroskopowo gruczolakiem. BIPSS jest jednak badaniem niebezpiecznym i wiąże się z poważnymi powikłaniami:

- zakrzepicą żył głębokich;
- zatorowością płucną;
- uszkodzeniem naczyń pnia mózgu.

Z tego powodu rzadko się je wykonuje. Alternatywą dla takiego postępowania jest przezklinowa eksploracja siodła tureckiego traktowana, jako zabieg diagnostyczno-terapeutyczny (Zgliczyński 2011).

## Leczenie i cele leczenia

### Leczenie operacyjne

Postępowaniem z wyboru jest operacyjne, selektywne usunięcie gruczolaka przysadki z dojścia przez zatokę klinową. Niewykazanie gruczolaka w badaniu MR przysadki nie wyklucza leczenia operacyjnego (Szczeklik 2012).

### Leczenie farmakologiczne

Ze względu na zwiększone ryzyko powikłań związanych z hiperkortyzolemią, chorego należy przygotować do zabiegu, stosując inhibitory steroidogenezy nadnerczowej: ketokonazol (0,4-0,8 rzadko 1,2 g/d), aminoglutetimid (0,75-2 g/d), metyrapon (0,75-2 g/d), lub mitotan (1,5-4 g/d). Prowadzi to do zmniejszenia kruchości naczyń i ograniczenia krwawienia śródoperacyjnego, zmniejsza częstość zakażeń i powikłań zakrzepowo-zatorowych, ułatwia leczenie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego (Szczeklik 2012).

### Leczenie powikłań

W leczeniu nadciśnienia tętniczego w przebiegu choroby Cushinga za leki z wyboru uważa się diuretyki tiazydowe, ACEI i blokery kanału wapniowego. Po skutecznym leczeniu przyczynowym choroby Cushinga nadciśnienie tętnicze zwykle ustępuje albo maleje. Odpowiedniego leczenia wymagają także pozostałe powikłania choroby Cushinga, takie jak zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, osteoporoza oraz zaburzenia psychiczne (Zgliczyński 2011).

## Przebieg naturalny i rokowanie

Umieralność osób z chorobą Cushinga jest 4-krotnie większa niż w populacji ogólnej. Połowa nieleczonych umiera z powodu powikłań hiperkortyzolemii w ciągu 5 lat trwania choroby. Rokowanie, co do wyleczenia jest dobre, gdyż skuteczność leczenia operacyjnego w wiodących ośrodkach neurochirurgicznych przekracza 90%, jednak na dalsze rokowania wpływa poziom zaawansowania powikłań hiperkortyzolemii – wczesne rozpoznanie i skuteczne leczenie może spowodować ustąpienie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Osoby wyleczone z choroby Cushinga wymagają dalszego nadzoru, gdyż u 20% dochodzi do nawrotu choroby (Szczeklik 2012).

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Signifor, 0,3 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958238 Signifor, 0,6 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958276 Signifor, 0,9 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958337
Substancja czynna	Pasyreotyd
Droga podania	Zastryk podskórny wykonywany przez pacjenta
Mechanizm działania	Pasyreotyd jest nowym cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 oraz

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

	innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny. Badania in vitro wykazały, że pasyreotyd wiąże się i aktywuje cztery z pięciu receptorów hssst, zwłaszcza hssst5 w komórkach gruczolaków wytwarzających ACTH, co prowadzi do zahamowania wydzielania ACTH
--	--

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1. 24/04/2012
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	2. 24/04/2012
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana początkowa dawka pasyreotydu wynosi 0,6 mg podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę. Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy ocenić korzyści kliniczne z leczenia pacjentów. Można rozważyć zwiększenie dawki do 0,9 mg w zależności od odpowiedzi na leczenie. W razie wystąpienia działań niepożądanych możliwe jest czasowe zmniejszenie dawki do 0,3 mg dwa razy na dobę.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak innych wskazań
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha)
Lek sierocy (TAK/NIE)	Tak

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Signifor 0,3 mg – <span style="background-color: yellow;">          </span> Signifor 0,6 mg – <span style="background-color: yellow;">          </span> Signifor 0,9 mg – <span style="background-color: yellow;">          </span>
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie zaproponowano

### Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 4. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (ICD-10 E 24.0)
Cel programu	Leczenie chorych, u których postępowanie chirurgiczne jest niemożliwe lub zakończyło się niepowodzeniem. Leczenie pasyreotydem ma na celu zmniejszenie wydzielania ACTH i spowodowanej jego nadmiarem hiperkortyzolemii i związanych z nią objawów

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

Kryteria włączenia do programu	<p>1) dorośli chorzy (wiek co najmniej 18 lat);</p> <p>2) choroba Cushinga potwierdzona klinicznie i biochemicznie u pacjentów, u których wykonanie zabiegu operacyjnego nie jest możliwe (z powodu: niewidocznienia guza w badaniu MR, jego lokalizacji i/lub rozmiarów dyskwalifikujących z leczenia operacyjnego, braku zgody pacjenta) lub zakończyło się niepowodzeniem;</p> <p>3) choroba Cushinga zdiagnozowana na podstawie następujących kryteriów łącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– podwyższonego wydalania wolnego kortyzolu w dwóch dobowych zbiórkach moczu przekraczające o min 50% górny zakres wartości referencyjnej ,</li> <li>– podwyższonego lub niezahamowanego stężenia ACTH w osoczu;</li> <li>– pozytywnego wyniku testu hamowania deksametazonem (8mg/dobę) lub pozytywnego wyniku testu stymulacyjnego z kortykoliberyną (CRH) w przypadku niejednoznacznych wyników testów wymienionych powyżej.</li> <li>– wyniku rezonansu magnetycznego potwierdzającego guza przysadki. Wynik badania obrazowego niepotwierdzający obecności guza przy spełnieniu kryteriów klinicznych i laboratoryjnych (powyżej) nie wyklucza udziału pacjenta w leczeniu pasyreotydem.</li> </ul>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1.zespół Cushinga w wyniku ektopowego wydzielania ACTH</p> <p>2.ucisk skrzyżowania nerwów wzrokowych powodujący zaburzenia pola widzenia, w przypadku, gdy leczenie operacyjne jest przeciwwskazane;</p> <p>3.objawowa kamica żółciowa w przypadku, gdy leczenie operacyjne jest przeciwwskazane;</p> <p>4.cukrzyca niewyrównana metabolicznie, gdy stężenie HbA1c&gt;8%</p> <p>5.nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek pomocniczą leku;</p> <p>6.ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha).</p> <p>7.brak odpowiedzi na leczenie, definiowanej, jako brak normalizacji lub obniżenia, o co najmniej 50% stężenia kortyzolu w surowicy krwi w 2 zbiórkach dobowych moczu.</p> <p>8.utrzymanie się zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT na poziomie, co najmniej 5 x GGN (górną granicę normy) lub wzrost aktywności AlAT lub AspAT przekraczający 3 x GGN z jednoczesnym wzrostem bilirubiny powyżej 2 x GGN. W tym przypadku należy monitorować stan pacjenta po przerwaniu leczenia pasyreotydem, do czasu ustąpienia nieprawidłowości.</p> <p>9.w przypadku wystąpienia objawów, o których mowa powyżej, wykluczona jest ponowna kwalifikacja do leczenia w ramach programu</p> <p>10.rezygnacja pacjenta.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Zalecana początkowa dawka pasyreotydu wynosi 0,6 mg podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę. Pasyreotyd jest podawany podskórnym w zastrzykach wykonywanych przez pacjenta. Lekarz lub personel medyczny powinien przeszkolić pacjenta w zakresie samodzielnego podskórnego wstrzykiwania pasyreotydu.</p> <p>Nie zaleca się wstrzykiwania produktu w to samo miejsce dwa razy z rzędu. Należy unikać wstrzykiwania w miejscach wykazujących oznaki zapalenia lub podrażnienia. Najlepsze miejsca do podawania zastrzyków podskórnych to górna część ud i brzuch (poza pępkiem i talią). Można rozważyć zwiększenie dawki do 0,9 mg w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ile dawka 0,6 mg jest przez pacjenta dobrze tolerowana. U pacjentów, u których po dwóch miesiącach leczenia nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć przerwanie leczenia.</p> <p>Postępowanie w przypadku możliwych działań niepożądanych w każdym momencie leczenia może wymagać czasowego zmniejszenia dawki pasyreotydu. Zaleca się zmniejszanie dawki o 0,3 mg dwa razy na dobę.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>1.ocena korzyści leczenia po dwóch miesiącach od rozpoczęcia terapii pasyreotydem</p> <p>a) u pacjentów, u których uzyskano obniżenie poziomu wolnego kortyzolu, w co najmniej dwóch dobowych ziórkach moczu oraz stężenia w surowicy, o co najmniej 50% leczenie powinno być kontynuowane tak długo jak przynosi korzyści</p> <p>b) jeżeli po 2 miesiącach leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi, zdefiniowanej powyżej, można kontynuować leczenie przez kolejny miesiąc, po którym dokonuje się ostatecznej oceny odpowiedzi na leczenie. Po 3 miesiącach leczenia konieczne jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej w pkt a) w celu kontynuacji leczenia.</p> <p>2.Przeprowadzenie następujących badań:</p> <p>a) Ocena wydalania wolnego kortyzolu z moczem, w co najmniej dwóch dobowych ziórkach moczu (po 2 pierwszych miesiącach leczenia, następnie, co 3 miesiące). W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi po 2 miesiącach leczenia, badanie wykonać także po 3 miesiącu leczenia, następujące, co 3 miesiące,</p> <p>b) oznaczanie stężenia ACTH w surowicy krwi w warunkach podstawowych i w testach dynamicznych (po 2 pierwszych miesiącach leczenia, następnie co 3 miesiące) W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi po 2 miesiącach leczenia, badanie wykonać także po 3 miesiącu leczenia, następujące co 3 miesiące,</p> <p>c) oznaczanie stężenia glukozy we krwi i (lub) ocena stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG - fasting plasma glucose) - co tydzień przez pierwsze dwa lub trzy miesiące leczenia, a następnie okresowo, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Ponadto, należy monitorować wartość FPG po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA1c – po 3 tygodniach od zakończenia leczenia</p> <p>d) EKG z oceną kardiologiczną tydzień po rozpoczęciu leczenia, a później według wskazań klinicznych</p> <p>e) Oznaczanie poziomów ASPAT, ALAT i bilirubiny we krwi po jednym, dwóch, czterech, ośmiu i dwunastu tygodniach podczas leczenia. Następnie monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych powinno odbywać się zgodnie z potrzebami klinicznymi</p> <p>f) Oznaczanie poziomu magnezu i potasu: według wskazań klinicznych</p> <p>g) rezonans magnetyczny przysadki z kontrastem: w przypadku zdiagnozowanego makrogruczolaka - (po pierwszych 3 miesiącach leczenia, następnie, co pół roku). W przypadku mikrogruczolaka lub niejednoznacznego obrazu neuroradiologicznego ( po pierwszych 6 miesiącach leczenia, następnie co 1 rok)</p> <p>h) USG pęcherzyka i dróg żółciowych, co 6 miesięcy</p>

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie operacyjne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.

Wnioskodawca włączył do przeglądu rekomendacji również 1 wytyczne California Center for Pituitary Disorders, jednakże w publikacji nie przedstawiono metodologii ani daty jej publikacji. W związku z brakiem możliwości oceny jakości rekomendacji oraz tego, czy została ona wydana przed, czy po rejestracji pasyreotydu odstąpiono od przedstawiania jej w niniejszej analizie.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie choroby Cushinga

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie; 2008 (Zgliczyński 2008).	Postępowaniem z wyboru jest operacyjne, selektywne usunięcie gruczolaka przysadki z dojścia przez zatokę klinową. Ze względu na zwiększone ryzyko powikłań związanych z hiperkortyzolemią chorego należy przygotować do zabiegu blokerami steroidogenezy nadnerczowej. Prowadzi to do zmniejszenia kruchości naczyń i ograniczenia krwawienia śródoperacyjnego, maleje odsetek zakażeń i powikłań zakrzepowozatorowych, łatwiej poddaje się leczeniu cukrzycy i nadciśnieniu tętnicze. Leki blokujące syntezę steroidów nadnerczowych to: ketokonazol w dobowej dawce od 600 do 1600 mg, aminoglutetimid od 750 mg do 2 g/dobę, metoprolol w dawce od 750 mg do 2 g/dobę albo mitotan od 1,5 do 4 g/dobę. Pewne nadzieje w leczeniu zachowawczym gruczolaków korykotropowych przysadki przebiegających z objawami choroby Cushinga należy wiązać z zastosowaniem nowego analogu somatostatyny – SOM-230 ( <u>Pasireotyd</u> ), który wykazuje duże powinowactwo do obecnego w tych guzach podtypu 5-tego receptora somatostatynowego.
Europa	European Medicines Agency, (EMA 2012)	EMA pozytywnie zaopiniowała stosowanie <u>pasyreotydu</u> w chorobie Cushinga Pierwszą linią leczenia pacjentów z chorobą Cushinga jest operacyjne usunięcie guza. W przypadku pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe, nie istnieje żadne zarejestrowane leczenie farmakologiczne. Wiele leków używanych jest poza wskazaniami zarejestrowanymi, jednakże wiadomości na temat bezpieczeństwa ich stosowania są ograniczone. Pozytywna rekomendacja dla <u>pasyreotydu</u> w chorobie Cushinga jest pierwszym krokiem udostępniania europejskim pacjentom leczenia o zbadanej skuteczności i ustalonej specyfikacji.
Wielka Brytania	Cambridgeshire Joint Prescribing Group Decision (CJPG 2012)	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami: rekomenduje się stosowanie <u>pasyreotydu</u> w chorobie Cushinga wyłącznie w szczególnych przypadkach.
Wielka Brytania	SMC, 2012	<u>Pasyreotyd</u> nie jest rekomendowany na terenie NHSScotland. Lek nie posiada dopuszczenia do obrotu.
Wielka Brytania	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2012)	<u>Pasyreotyd</u> nie jest rekomendowany na terenie NHSWales. Lek nie posiada dopuszczenia do obrotu.
Australia	Departament Neurochirurgii, The Royal Melbourne Hospital (Liubinas 2011)	Reoperacja pozostaje leczeniem z wyboru, szczególnie, gdy możliwa jest lokalizacja guza przy pomocy MRI. W przypadku możliwości zlokalizowania guza preferowana jest reoperacja, w przeciwnym przypadku zaleca się usunięcie przysadki. Leczenie uzupełniające przy użyciu radioterapii, leczenia farmakologicznego czy obustronnej adrenalectomii może być uzasadnione w przypadku nieuzyskania remisji choroby.
Europa	European Medicines Agency, (EMA 2009)	EMA pozytywnie zaopiniowała stosowanie <u>pasyreotydu</u> w chorobie Cushinga. Do dnia wydania opinii, leczenie choroby Cushinga polegało głównie na chirurgicznym usunięciu guza odpowiedzialnego za powodowanie wysokiego poziomu kortyzolu w organizmie, w niektórych przypadkach po leczeniu chirurgicznym stosowano radioterapię. Leczenie farmakologiczne obejmowało obniżenie wydzielania kortyzolu lub obniżanie jego aktywności. <u>Pasyreotyd</u> może być korzystną formą leczenia choroby Cushinga szczególnie u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem. Niniejsze założenia muszą zostać potwierdzone w procesie rejestracji leku.

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Międzynarodowa	Przegląd literatury i konsensus ekspertów: 32 endokrynologów, klinicystów i neurochirurgów z 9 krajów (Billir 2008).	<p><b>Ponowna operacja:</b> Decyzja o ponownej operacji przysadki może być podjęta w przypadku, gdy choroba nie ustąpiła po pierwszym zabiegu, niemniej jednak szansa na wyleczenie pacjenta jest niższa niż w przypadku pierwszego zabiegu. Z drugiej strony zlokalizowanie guza przysadki podwyższa szanse remisji choroby.</p> <p><b>Radioterapia:</b> teleterapia lub radiochirurgia stereotaktyczna</p> <p><b>Obustronna adrenalectomia:</b> Metoda jest formą leczenia ostatecznego, po zabiegu pacjent musi otrzymywać terapię zastępczą opartą na podawaniu glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów</p> <p><b>Leczenie farmakologiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibitory steroidogenezy: inhibitory steroidogenezy mogą być terapią skuteczną, jednakże nie leczą one guza powodującego zaburzenia wydzielania ACTH. Doniesienia dotyczą głównie stosowania metyraponu i ketokonazolu, które wydają się być bardziej skuteczne i lepiej tolerowane niż aminglutetymid.</li> <li>- <u>Terapia kierowana w guza:</u> Terapia tego typu trafia w podłoże choroby, niemniej jednak wszystkie leki są <u>aktualnie w fazie badań</u>, co uniemożliwia wydanie rekomendacji.</li> </ul>

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenia dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Leczenie operacyjne – resekcja mikro i makrogruczolaka przysadki – leczenie z wyboru u wszystkich chorych</p> <p>Radioterapia – u chorych, u których nie uzyskano remisji po zabiegu operacyjnym – 10% chorych</p> <p>Farmakoterapia, jako przygotowanie do leczenia operacyjnego (100% chorych) i po nieskutecznym leczeniu operacyjnym. Obejmuje ona bloker steroidogenezy (ketokonazol, metyrapon, mitotan) i leki działające na poziomie przysadki (pasyreotydy, kabergolina)</p>	Dotychczas stosowane analogi somatostatyny – oktreotydy i lanreotydy	Wszystkie stosowane technologie są kosztochłonne	Leczenie operacyjne guza przysadki	Leczenie operacyjne – przezsklinowa resekcja guza przysadki (Zgliczyński 2011)

W przedmiotowym wskazaniu w Polsce refundacji podlega jedynie obustronna adrenalectomia i radioterapia.

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla pasyreotydydu w przedmiotowej populacji w analizie wnioskodawcy wskazano 3 interwencje. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
		Wybór niezasadny, leczenie ostatecznej szansy, należy więc do dalszych linii leczenia niż pasyreotydyl.
		Z uwagi na konstrukcję badania Colao 2012 nie ma możliwości wykonania porównania pośredniego lub bezpośredniego między interwencjami.
		, zalecany wyłącznie w



Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
		rekomendacjach sprzed rejestracji pasyreotydu.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo pasyreotydu w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie operacyjne jest niemożliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, w porównaniu z [ ] komparatorem, opublikowanych do czerwca 2013, w języku polskim lub angielskim. Nie odnaleziono, żadnych dodatkowych przeglądów. Nie są dostępne żadne niezależne przeglądy systematyczne, niefinansowane ze środków wnioskodawcy.

**Tabela 8. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną pasyreotydu w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie operacyjne jest niemożliwe lub zakończyło się niepowodzeniem**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Feelders 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Novartis	<b>Cel:</b> przegląd literatury na temat epidemiologii choroby Cushinga, czasu do diagnozy, częstości występowania chorób współistniejących po leczeniu (po remisji choroby), wyników leczenia i występowania powikłań dostępnego leczenia, jakości życia, śmiertelności <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 2000 - 2012	<b>Populacja:</b> pacjenci z chorobą Cushinga <b>Interwencja:</b> nie sprecyzowano <b>Komparatory:</b> nie sprecyzowano <b>Punkty końcowe:</b> analogiczne do opisanego celu <b>Metodyka:</b> nie sprecyzowano <b>Inne:</b> publikacja w j. angielskim	<b>Włączone badania:</b> nie sprecyzowano <b>Kluczowe wyniki:</b> W momencie diagnozy 58-85% pacjentów cierpiało na nadciśnienie; 32-41% otyłość; 20-47% cukrzycę; 50-81% ciężką depresję; 31-50% osteoporozę; 38-71% dyslipidemię Współczynnik remisji choroby po przezklinowej operacji przysadki jest wysoki, jeśli operacja była wykonywana przez doświadczonego chirurga (65-90%), jednakże współczynnik potencjalnego nawrotu choroby wynosi 5-36%. Chociaż niektóre powikłania mogą być częściowo odwracalne, czas do ich odwrócenia może trwać wiele lat. Jakość życia pacjentów z chorobą Cushinga również pozostaje poważnie zagrożona po remisji. <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> W związku z tym, że obecnie dostępne metody leczenia mogą jedynie częściowo odwrócić skutki przewlekłej hiperkortyzolemii, istnieje zapotrzebowanie na ulepszenie narzędzi diagnostycznych, w celu skrócenia czasu do postawienia diagnozy i zainicjowania terapii ukierunkowanej na leczenie. <b>Wnioski dotyczące pasyreotydu:</b> Pasyreotydy istotnie obniżył podwyższony poziom kortyzolu u pacjentów z chorobą Cushinga.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziły:

- przeszukanie, w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania (kwerendy), baz danych informacji medycznych: MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials;
- przeszukanie piśmiennictwa odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych;

Powyższa metodologia jest zgodna z Wytycznymi AOTM i adekwatna do przedmiotu analizy. Strategię wyszukiwania oparto na dwóch obszarach znaczeniowych:

- interwencja
- jednostka chorobowa,

Nie definiowano w strategii wyszukiwania punktów końcowych, objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych, zastosowano ograniczenie językowe do publikacji wyłącznie w językach: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Strategia była dwuetapowa, pierwsza część objęła pasyreotydy w populacji dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, bez ograniczenia na rodzaj

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

badania (objęła, zatem wszystkie potencjalne publikacje wtórne i pierwotne); druga część służyła wyszukiwaniu dodatkowych danych celem porównania pośredniego – objęła ona możliwe komparatory:

Wykorzystane hasła oraz sposób ich łączenia (łączenie haseł w obszarach znaczeniowych za pomocą łącznika OR, łączenie obszarów znaczeniowych za pomocą łącznika AND oraz zastosowane deskryptory), a także kryteria selekcji stanowią w opinii Agencji odpowiednio czułą strategię wyszukiwania.

W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie do dnia 21 czerwca 2013 r. Nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia przed ani po dacie złożenia wniosku.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	I i II etap: wyłącznie dorośli z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem;	I i II etap: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy, u których nieprzeprowadzone zostało wcześniej leczenie operacyjne, populacja mieszana w badaniu również chorzy na zespół Cushinga pochodzenia nadnerczowego lub ektopicznego; dzieci	Populacja zgodna z opisem przedstawionego programu lekowego
Interwencja	I etap: pasyreotyd (PAS) w postaci roztworu do wstrzykiwań II etap: [redacted]	I i II etap: inna niż wyżej wymieniona, na przykład terapia skojarzona	W związku z brakiem możliwości porównania z komparatorami, AOTM nie brała pod ich uwagę w ocenie klinicznej
Komparator	I i II etap: [redacted]	I i II etap: nie dotyczy	Brak uwag
Punkty końcowe	I etap: wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, przeżycie chorych oraz profil bezpieczeństwa II etap: wszystkie punkty końcowe oceniane we włączonym do analizy badaniu Colao 2012 w czasie do 12 miesięcy, m.in. przeżycie chorych, odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa	I etap: nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp. II etap: nieoceniane w badaniu Colao 2012 lub oceniane w innym okresie obserwacji	Brak uwag
Typ badań	I etap: badania wtórne: przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy spełniające kryterium populacji i interwencji; publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim. badania pierwotne: badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z komparatorem (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne oceniające PAS, badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy; w przypadku braku badań „head-to-head” włączone będą badania umożliwiające wykonanie porównań pośrednich, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim. II etap: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa) i badania jednoramienne, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	I etap: przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. case-series, lub badania z populacją mieszaną, przeprowadzone z udziałem chorych nie tylko z CD, wymagające selekcjonowania danych i uwzględniania wyników z pojedynczych ramion; opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski II etap: opracowania wtórne: przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opisy przypadków tzw. case-series, lub badania z populacją mieszaną, przeprowadzone z udziałem chorych nie tylko z CD, wymagające selekcjonowania danych i uwzględniania wyników z pojedynczych ramion; opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	Brak uwag

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność pasyreotydu (Colao 2012). Brak grupy kontrolnej leczonej komparatorem w badaniu został uzasadniony brakiem jakiegokolwiek komparatora w niniejszym wskazaniu. Grupa placebo

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

nie została zastosowana z uwagi na dotkliwość choroby i poważny stan pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia do badania; jej włączenie zostało uznane za nieetyczne.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 10. Charakterystyka badania Colao 2012 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪randomizacja</li> <li>▪podwójne zaślepienie</li> <li>▪wieloośrodkowe</li> <li>▪III faza</li> <li>▪okres obserwacji: 12 miesięcy</li> <li>▪brak grupy kontrolnej</li> </ul> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>1.: pasyreotyd 600 µg (PAS 600) podawany podskórnie dwa razy na dobę</p> <p>2.: pasyreotyd 900 µg (PAS 900) podawany podskórnie dwa razy na dobę</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪dorośli chorzy (wiek, co najmniej 18 lat);</li> <li>▪utrzymująca się lub nawracająca choroba Cushinga (zdiagnozowana na podstawie: średniego poziomu wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu przekraczającego, co najmniej 1,5 razy górną granicę normy, średnia liczona z 4, 24-godzinnych próbek pobranych w czasie 2 tygodni; porannego poziomu kortykotropiny w osoczu 5 ng/l [1,1 nmol/ ] lub więcej; danych potwierdzających przysadkowe pochodzenie syndromu Cushinga) lub nowozdiagnozowana choroba Cushinga u chorych, u których wykonanie zabiegu operacyjnego nie jest możliwe.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪radioterapia przysadki w czasie 10 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>▪ucisk skrzyżowania nerwów wzrokowych powodujący zaburzenia pola widzenia;</li> <li>▪objawowa kamica żółciowa;</li> <li>▪poziom hemoglobiny glikowanej powyżej 8%.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪grupa 1.: 82 pacjentów;</li> <li>▪grupa 2.: 80 pacjentów</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪znormalizowany poziom wolnego kortyzolu w moczu (pacjenci uzyskiwali ten punkt końcowy, gdy znormalizowany poziom wolnego kortyzolu w moczu był na poziomie górnej granicy jego dopuszczalnego poziomu lub niższym w 6 miesiącu badania bez uprzedniego zwiększania dawki leku)</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪poziom wolnego kortyzolu w moczu poniżej lub na poziomie jego górnej dopuszczalnej granicy w miesiącu 3, 6 oraz 12;</li> <li>▪częściowa kontrola hiperkortyzolemii (redukcja wolnego kortyzolu w moczu, o co najmniej 50%)</li> <li>▪poziom osoczowej kortykotropiny</li> <li>▪poziom wolnego kortyzolu w moczu</li> <li>▪jakość życia;</li> <li>▪ciśnienie krwi;</li> <li>▪masa ciała, BMI;</li> <li>▪parametry laboratoryjne;</li> <li>▪objętość guza;</li> <li>▪bezpieczeństwo</li> </ul>

Tabela 11. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Jakość życia w zespole Cushinga/ kwestionariusz CushingQoL*	Kwestionariusz w skali od 0 do 100. Wyższy wynik w kwestionariuszu oznacza wyższą jakość życia pacjenta.	Skala została poprawnie dobrana (Santos 2012)
Oznaki hiperkortyzolemii	Oceny dokonywano na podstawie zdjęć pacjentów w 0, 6 i 12 miesiącu. Oznaki hiperkortyzolemii oceniano na skali 0-3, gdzie: 0 – brak oznak; 1 – łagodne oznaki; 2 – umiarkowane oznaki; 3 – poważne oznaki	W publikacji nie opisano, jaka zmiana na skali uznawana jest za poprawę w objawach

\* W publikacjach niedotyczących pasyreotydu raportowano ponadto ocenę jakości życia mierzoną SF-36.

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca ocenił jakość włączonego badania na 3 punkty w skali Jadad, co jest zgodne z oceną Agencji. Z 329 pacjentów do badania włączono 162 pacjentów, u których skutecznie usunięto z organizmu leki obniżające poziom kortyzolu. Pacjenci ci byli losowo włączeni do jednej z dwóch grup badania. Randomizację wykonano przy pomocy IVRS (Interactive Voice Response System), jednakże nie podano informacji o metodzie generowania numerów, na podstawie, których dokonano randomizacji. Badanie podwójnie zaślepienie, zaślepienie dotyczyło pierwszych 3 miesięcy. Celem badania była ocena skuteczności pasyreotydu w dwóch dawkach, stosowanych w iniekcjach podskórnych samodzielnie przez pacjenta; w związku z brakiem grupy kontrolnej nie postawiono hipotezy badawczej. Do 3 miesiąca badanie prowadzono w schemacie grup równoległych, po 3 miesiącu dawkowanie pasyreotydu było utrzymywane lub zmieniane zależnie od uzyskanego efektu terapeutycznego. Zastosowano analizę ITT dla jednego punktu końcowego: poziom wolnego kortyzolu w moczu we wszystkich przedziałach czasowych. Nie porównywano statystycznie wyników uzyskanych w obu grupach. Pozostałe punkty końcowe analizowano dla chorych, dla których dane były dostępne (analiza PP). W badaniu opisano, jaki odsetek chorych ukończył 3, 6 i 12 miesiąc badania, stopień „utrąty” pacjentów był porównywalny w obu grupach. W publikacji podano przyczyny wcześniejszego zakończenia udziału pacjentów w badaniu. Do badania włączono rasy: czarną, kaukaską, orientálną i inne. Wg ChPL zalecane dawkowanie pasyreotydu wynosi od 0,3 do 0,9 mg leku 2x

na dobę, w badaniu po 3 miesiącu badania część pacjentów otrzymywała pasyreotyd w dawce 1,2 mg 2 x na dobę.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono jedno badanie oceniające skuteczność pasyreotydu, wyniki badania zostały przedstawione wyłącznie dla 12 miesiąca obserwacji pacjentów.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi Agencji: Część danych w raporcie wnioskodawcy nie pochodzi z publikacji Colao 2012, jak zaznaczono w bibliografii, a z Wyników badania dostępnych w serwisie ClinicalTrials.gov. Dotyczy to znormalizowanego poziomu wolnego kortyzolu w moczu bez podwyższania dawki leku (Tabela 11, Analizy klinicznej). Ponadto w kilku przypadkach wnioskodawca nie przedstawił przedziałów ufności dla prezentowanych danych, pomimo informacji na ich temat w cytowanej publikacji.

W Tabeli 11 Analizy klinicznej podano niewiadomego pochodzenia dane dotyczące redukcji poziomu wolnego kortyzolu w moczu, o co najmniej 50% dla całej populacji badania (61/103; 59,2%). W publikacji Colao 2012 opisano jedynie, iż 50 ze 103 pacjentów (48,5%) uzyskało redukcję poziomu wolnego kortyzolu w moczu (normalizacja lub 50% redukcja w stosunku do stanu początkowego) w 6 miesiącu.

Nie jest jasne pochodzenie danych opisanych w Tabeli 13 Analizy Klinicznej – wartość końcowa oraz odchylenia standardowe. Nawet, jeśli dane ekstrahowano z wykresu 2 publikacji Colao 2012, nie jest jasne pochodzenie danych sumarycznych dla obu ramion badania.

Dodatkowo populacja sumaryczna opisana w Tabeli 13 nie stanowi sumy populacji obu ramion w danym punkcie czasowym  $N(\text{PAS } 600) + N(\text{PAS } 900) \neq N(\text{PAS})$ ; nie ma, więc możliwości sprawdzenia poprawności przedstawionych danych. Analogiczna niezgodność w liczności populacji całkowitej występuje w Tabelach: 17, 18 Analizy klinicznej.

Komentarza wymaga też celowość przeliczenia i przedstawiania wyników w Tabeli 13 w jednostkach  $\mu\text{g/dobę}$  poziomu wolnego kortyzolu w moczu, podczas gdy większość wyników w publikacji przedstawionych jest w jednostkach  $\text{nmol/dobę}$ .

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Jedynie włączone badanie było badaniem bez grupy kontrolnej, wszystkie podane niżej wyniki dotyczą zmian w stosunku do wartości początkowych.

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

**Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności badania Colao 2012, jeżeli nie zaznaczono inaczej wyniki odnoszą się do 12 miesiąca obserwacji.**

Punkt końcowy	Interwencja	n	N	%	95% CI
Zgon	PAS 600	0	82	0	b/d
	PAS 900	0	80	0	b/d
Znormalizowany poziom wolnego kortyzolu w moczu bez podwyższania dawki leku w 6 miesiącu	PAS 600	12	82	14,6	7,0; 22,3
	PAS 900	21	80	26,3	16,6; 35,9
Redukcja poziomu wolnego kortyzolu w moczu (normalizacja lub redukcja, o co najmniej 50% w 6 miesiącu)	PAS	50*	103	48,5*	b/d
Znormalizowany poziom wolnego kortyzolu w moczu niezależnie od dostosowania dawki	PAS 600	5	39	13,0	6; 21
	PAS 900	10	39	25,0	16; 35
Częściowa kontrola hiperkortyzolemii	PAS 600	6	39	16,0	b/d
	PAS 900	1	39	3,0	b/d
Brak kontroli hiperkortyzolemii wśród chorych z hiperkortyzolemią w 1 i 2 miesiącu	PAS	64	72	89,0	b/d
Utrzymanie prawidłowego poziomu wolnego kortyzolu w moczu pomiędzy 6. i 12. miesiącem	PAS	20	36	55,6	b/d
Poprawa w objawach choroby – bawoli kark	PAS 600	18	35	51,4	34,9; 68,0
	PAS 900	19	33	57,6	40,7; 74,4
Poprawa w objawach choroby – otłuszczenie tułowia	PAS 600	18	34	52,9	36,2; 69,7
	PAS 900	19	33	57,6	40,7; 74,4
Poprawa w objawach choroby – zaczerwienienie twarzy	PAS 600	14	35	40,0	23,8; 56,2
	PAS 900	21	34	61,8	45,4; 78,1

\* zgodnie z Colao 2012.

**Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności badania Colao 2012, wyniki odnoszą się do 12 miesiąca obserwacji. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.**

Punkt końcowy	Interwencja	Wartość początkowa (SD)	Wartość końcowa (SD)	N	p
Poziom wolnego kortyzolu w moczu (UFC) / $\mu$ g/doba	<b>PAS 600</b>	<b>418 (701,75)</b>	<b>127,1 (134,39)</b>	<b>39</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<b>PAS 900</b>	<b>283 (194,09)</b>	<b>98,4 (194,09)</b>	<b>39</b>	<b>&lt;0,001</b>
	PAS	358,4 (452,09)	154,6 (157,34)	77	b/d

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności badania Colao 2012, wyniki odnoszą się do 12 miesiąca obserwacji. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.**

Punkt końcowy	Interwencja	Wartość początkowa (SD)	Zmiana	95% CI	p	N
Zmiana porannego stężenia kortyzolu w osoczu / %	<b>PAS</b>	<b>b/d</b>	<b>-13,4</b>	<b>-19,7; -7,0</b>	<b>b/d</b>	<b>78</b>
Zmiana późnowieczornego stężenia kortyzolu w ślinie / %	PAS	b/d	-12,4	-32,5; 7,6	b/d	78
Zmiana poziomu wolnego kortyzolu w moczu (UFC) / %	<b>PAS 600</b>	<b>1163,2 (1938,3)</b>	<b>-41,3</b>	<b>-66,0; -16,6</b>	<b>b/d</b>	<b>39</b>
	<b>PAS 900</b>	<b>773,6 (536,13)</b>	<b>-54,5</b>	<b>-65,2; -43,7</b>	<b>b/d</b>	<b>39</b>
Zmiana stężenia kortykotropiny w surowicy / %	<b>PAS</b>	<b>b/d</b>	<b>-16,9</b>	<b>-27,0; -6,8</b>	<b>b/d</b>	<b>78</b>
Zmiana masy ciała / kg	<b>PAS</b>	<b>81,3 (18,08)</b>	<b>-6,7</b>	<b>-8,0; -5,4</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>78</b>
Zmiana poziomu cholesterolu LDL / mmol/L	<b>PAS</b>	<b>3,49 (0,90)</b>	<b>-0,4</b>	<b>-0,6; -0,2</b>	<b>0,0005</b>	<b>78</b>
Zmiana poziomu trójglicerydów / mmol/L	PAS	1,75 (0,88)	-0,2	0,3; 0,0	b/d	78
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi / mmHg	<b>PAS</b>	<b>86,04 (9,84)</b>	<b>-3,7</b>	<b>-6,2; -1,2</b>	<b>0,03</b>	<b>78</b>
Zmiana w objętości guza / %	PAS 600	0,24 cm <sup>3</sup>	-9,1	-46,3; 28,0	b/d	36
	<b>PAS 900</b>	<b>0,20 cm<sup>3</sup></b>	<b>-43,8</b>	<b>-68,4; -19,2</b>	<b>b/d</b>	<b>39</b>

Oprócz wyników analiz przedstawionych w powyższych tabelach, analiza kliniczna wnioskodawcy zawierała wyniki badań dla technologii uznanych za potencjalne komparatory dla technologii wnioskowanej. Odstąpiono od przedstawiania tychże danych, gdyż włączone badanie oceniające skuteczność pasyreotydu w przedmiotowym wskazaniu nie zawierało grupy kontrolnej i nie ma możliwości porównania technologii wnioskowanej z żadnym komparatorem (ani bezpośrednio, ani pośrednio).

## 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Według ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych należy: hiperglikemia, cukrzyca, biegunka, bóle w jamie brzusznej, nudności, kamica żółciowa, reakcje w miejscu podania, zmęczenie, zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej; do często występujących należy: niedokrwistość, niedoczynność kory nadnerczy, zmniejszony apetyt, bóle głowy, bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu QT, nadciśnienie tętnicze, wymioty, bóle w górnej części jamy brzusznej, łysienie, świąd, ból mięśni, ból stawów, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność lipazy, zwiększone stężenie glukozy we krwi, zwiększona aktywność amylazy we krwi, wydłużony czas protrombinowy.

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania Colao 2012, wyniki odnoszą się do 12 miesięcy obserwacji, dla całej badanej populacji niezależnie od dawkowania (PAS, N=162).

Zdarzenia niepożądane	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%
Ciężkie zdarzenia niepożądane			40	24,7
<b>Infekcje i infestacje</b>				
Grypa	0	0,0	14	8,6
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>				
Zdarzenia niepożądane związane z hiperkortyzolemią			13	8,0
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z hiperkortyzolemią			2	1,2
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z metabolizmem glukozy (cukrzyca, hiperglikemia)			9	5,6
Cukrzyca	12	7,4	29	17,9
Cukrzyca typu 2.	7	4,3	15	9,3
Hipercholesterolemia	0	0,0	16	9,9
Hiperglikemia	21	13,0	65	40,1
Hipoglikemia	3	1,9	15	9,3
Podniesienie poziomu glikowanej hemoglobiny	1	0,6	18	11,1
Poziom glikowanej hemoglobiny przekraczający 6,5% u chorych bez cukrzycy w momencie włączenia do badania			51	47,7 (N=107)
Rozpoczęcie nowej terapii przeciwcukrzycowej			74	45,7
Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią			118	72,8
Zmniejszenie łaknienia	0	0,0	16	9,9
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
Niepokój	0	0,0	14	8,6
Bezsennosc	0	0,0	14	8,6
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Ból głowy	3	1,9	46	28,4
Utrata przytomności bez odnotowanych zmian w elektrokardiogramie			2	1,2
<b>Zaburzenia serca</b>				
Nowo zdiagnozowane wydłużenie odcinka QT o więcej niż 480 ms			3	1,9
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z wydłużeniem odcinka QT			1	0,6
Zaburzenia rytmu serca o co najmniej 2. stopnie nasilenia			0	0,0
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Zapalenie nosogardzieli	0	0,0	21	13,0
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>				
Biegunka	5	3,1	94	58,0
Nudności	4	2,5	84	51,9
Ból brzucha	3	1,9	39	24,1
Ból nadbrzusza	0	0,0	16	9,9
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
Kamica żółciowa	2	1,2	49	30,2

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

Zdarzenia niepożądane	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%
Obecność błotka żółciowego w pęcherzyku żółciowym (u chorych, którzy mieli prawidłowy obraz pęcherzyka w momencie włączenia do badania)			9	6,6 (N=137)
Obecność kamieni żółciowych w pęcherzyku żółciowym (u chorych, którzy mieli prawidłowy obraz pęcherzyka w momencie włączenia do badania)			27	19,7 (N=137)
Cholecystektomia (u chorych, którzy mieli prawidłowy obraz pęcherzyka żółciowego w momencie włączenia do badania)			6	4,4 (N=137)
Kamica żółciowa wymagająca leczenia lub hospitalizacji			4	2,5
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
Łysienie	0	0,0	20	12,3
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</b>				
Mialgia	1	0,6	14	8,6
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
Oslabienie	4	2,5	18	11,1
Zmęczenie	3	1,9	31	19,1
Obrzęk obwodowy	0	0,0	17	10,5
<b>Badania diagnostyczne</b>				
Łagodne, krótkotrwałe podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych (stopnia 1. lub poniżej trzykrotności górnej granicy normy)			47	29,0
Podniesienie poziomu AlAT	4	2,5	17	10,5
Podniesienie poziomu GGT	6	3,7	17	10,5
Podwyższenie poziomu AlAT lub AspAT trzykrotnie ponad górną granicę normy przy jednoczesnym podwyższeniu poziomu bilirubiny	0	0,0	0	0,0
Kwasica ketonowa lub hiperosmolarna hiperglikemia			0	0,0
<b>Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych</b>				
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem			26	16,0
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią			10	6,2

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA) w celu sprawdzenia, czy w analizie wnioskodawcy przedstawiono wszystkie komunikaty i ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku, oraz czy nie pojawiły się nowe komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku (po dacie złożenia wniosku).

Na stronie FDA odnaleziono jeden dokument, w którym zawarto informację dotyczącą bezpieczeństwa stosowania pasyreotydu u chorych na chorobę Cushinga. Signifor może doprowadzić do [znacznego] obniżenia poziomu kortyzolu we krwi (hipokortyzolemii), które objawia się występowaniem: osłabienia, zmęczenia, obniżenia łaknienia, nudności, wymiotów, obniżonym ciśnieniem, obniżonym poziomem sodu lub obniżonym poziomem cukru we krwi. Substancja ta może również spowodować podwyższenie poziomu cukru we krwi (hiperglikemię), co objawia się poprzez występowanie: nadmiernego pragnienia, dużej ilości oddawanego moczu, wzmożonego łaknienia wraz z utratą wagi i uczucia zmęczenia.

Oprócz wymienionych powyżej do ciężkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić w czasie stosowania pasyreotydu, należy zaliczyć: bradykardię, wydłużenie odstępu QT, zaburzenia parametrów wątrobowych, kamicę żółciową (FDA 2013).

Wspomniany wyżej dokument został włączony do analizy wnioskodawcy w ramach uzupełnień dokumentacji o wymagania minimalne.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne, randomizowane, podwójnie zaślepienie do 3 miesięcy, badanie bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność pasyreotydu. Grupa placebo nie została zastosowana z uwagi na dotkliwość choroby i poważny stan pacjentów, którzy

spełnili kryteria włączenia do badania; jej włączenie zostało uznane za nieetyczne. Jakość włączonego badania oceniono na 3 punkty w skali Jadad.

Skuteczność pasyreotydu oceniana była w porównaniu ze stanem początkowym pacjentów. Pasyreotyd istotnie statystycznie obniżał poziom wolnego kortyzolu w moczu. Istotnie statystycznie różnice uzyskano również dla następujących punktów końcowych: zmiana poziomu wolnego kortyzolu w moczu (w grupie PAS 600 µg i 900 µg); zmiana stężenia kortykotropiny w surowicy; zmiana poziomu cholesterolu LDL; zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi. Istotną statystycznie różnicę w objętości guza względem wartości początkowej zaobserwowano w grupie otrzymującej pasyreotyd w dawce 900 µg.

Terapia pasyreotydem uznana została za skuteczną, jednakże z uwagi na konstrukcję jedyne go dostępnego badania nie było możliwe porównanie skuteczności pasyreotydu z inną technologią medyczną.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych oceniających efektywność pasyreotydu we wnioskowanym wskazaniu.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza została przeprowadzona w celu oceny zasadności finansowania w Polsce pasyreotydu (nazwa handlowa Signifor) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

Zważywszy, że pasyreotyd ma status leku sierocego, a wnioskowane wskazanie należy do chorób rzadkich, wnioskodawca przedstawił uzasadnienie ceny produktu Signifor stosując podejście egalitarne (inne niż oparte na wyznaczaniu efektywności kosztowej) – szczegóły w Analizie Ekonomicznej str. 15-16.

#### Technika analityczna

W ramach Analizy Ekonomicznej wykonano analizę kosztów-konsekwencji oraz analizę kosztów-użyteczności.

#### Porównywane interwencje

Przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla komparatorów analizowanych w analizie klinicznej wnioskodawcy: [redacted]. Nie przedstawiono wyników dla [redacted] z uwagi na brak publikacji oceniających skuteczność tej terapii oraz jakość życia pacjentów w przedmiotowym wskazaniu. W modelu ostatecznie uwzględniono [redacted] interwencje, które mogą zostać zastosowane w przypadku niemożności przeprowadzenia u pacjenta leczenia chirurgicznego lub w razie niepowodzenia takiego leczenia: pasyreotyd, [redacted].

#### Perspektywa

Analiza ekonomiczna wykonana została zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zwanej dalej perspektywą płatnika publicznego), perspektywy pacjenta, jak i z perspektywy poszerzonej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (zwaną dalej perspektywą poszerzoną).

#### Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

#### Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi AOTM w analizie opartej na modelu Markowa przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. [redacted]

#### Koszty

Na jednostkowy koszt terapii składa się: koszt leku, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, [redacted]



Model

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykonano jednokierunkową oraz wielokierunkową probabilistyczną analizę wrażliwości.

Tabela 16. Zestawienie wszystkich parametrów modelu wnioskodawcy wraz z zakresami ich zmienności

Parametr	Wartość podstawowa	min	max
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Nie istnieje właściwy komparator dla wnioskowanej interwencji.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	NIE	Odnaleziono szereg błędów w dostarczonym modelu ekonomicznym

\* parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność.

Zidentyfikowano dwa poważne błędy w analizie wnioskodawcy dotyczące oszacowania efektów zdrowotnych ocenianych interwencji.

Wnioskodawca błędnie przyjął w cyklu 3-miesięcznym wartość użyteczności stanu zdrowia odnoszącą się do okresu jednego roku.

Model nie pozwala na obliczenie progowej ceny zbytu netto Signiforu, dla CUR= [redacted] w perspektywie poszerzonej.

Poza tym wnioskodawca błędnie dyskontował efekty zdrowotne od drugiego cyklu modelu. Dyskontowanie powinno zostać zastosowane począwszy od drugiego roku prowadzenia terapii.

Zaleca się użycie współczynnika odpowiedzi na leczenie pasyreotydem zgodnego z opublikowanym w publikacji Colao 2012 (50/103; 48,5%).

Zidentyfikowano także błędne założenie, tj. czas leczenia pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, który ustalono na 2 miesiące. Założenie to jest sprzeczne z ogólnymi założeniami modelu (długość cyklu wynosi 3 miesiące) oraz z założeniami monitorowania leczenia ujętymi w programie lekowym. Okres ten powinien wynosić 3 miesiące.

Parametrom modelu, których oszacowane wartości obarczone są pewną dozą niepewności, przypisano zakresy zmienności lub rozkłady prawdopodobieństwa. W analizie wrażliwości (deterministycznej jednokierunkowej oraz probabilistycznej wielokierunkowej) przeprowadzono obliczenia, [redacted]. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej [redacted]. Największą wrażliwość (powyżej [redacted] %) model wykazał w przypadku [redacted].

[redacted] Wielokierunkowa probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała niską stabilność modelu zarówno w odniesieniu do kosztów, jak i użyteczności.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania pasyreotydu z wytypowanymi komparatorami w dożywotnym horyzoncie czasowym

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

Wnioskodawca przedstawił w analizie ekonomicznej koszty interwencji (pasyreotyd, [redacted]), diagnostyki i monitorowania leczenia [redacted] dla każdej z interwencji w horyzoncie 1 roku. Nie odnaleziono uchybień w przedstawionej analizie kosztów, w związku, z czym odstąpiono od przedstawiania szczegółowych kosztów (dostępne są w analizie ekonomicznej wnioskodawcy).

Tabela 19. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji wnioskodawcy

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

\* [Redacted]

Tabela 20. Wyniki analizy kosztów-użyteczności wnioskodawcy w horyzoncie dożywotnim

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

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

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 21. Wyniki analizy progowej

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

[redacted]

[redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

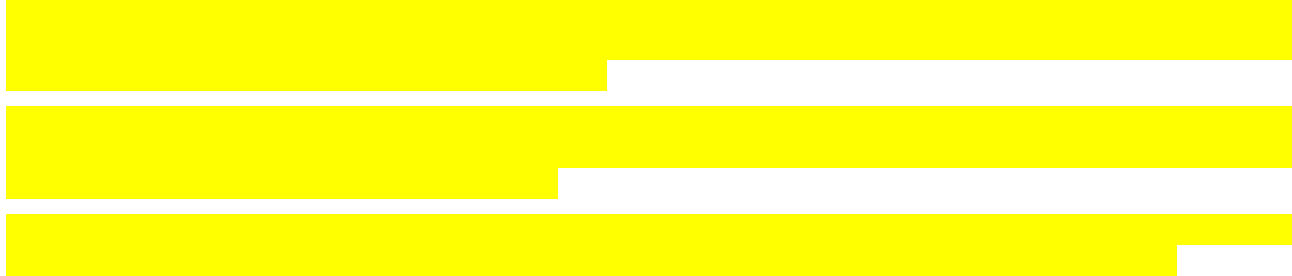
[redacted]	[redacted]				[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]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



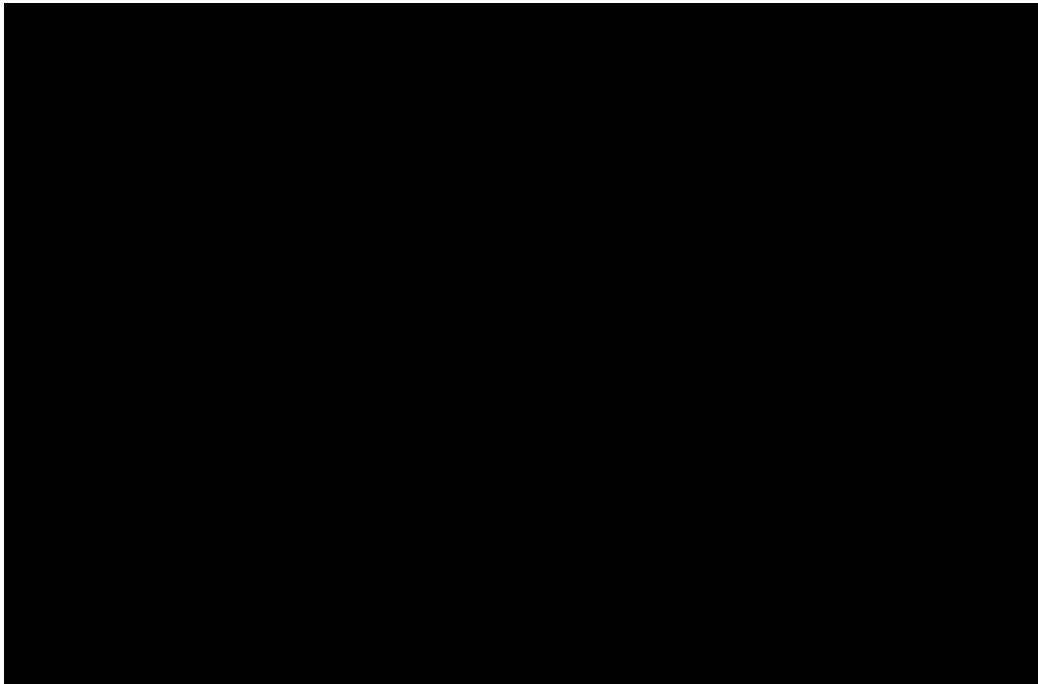
Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem



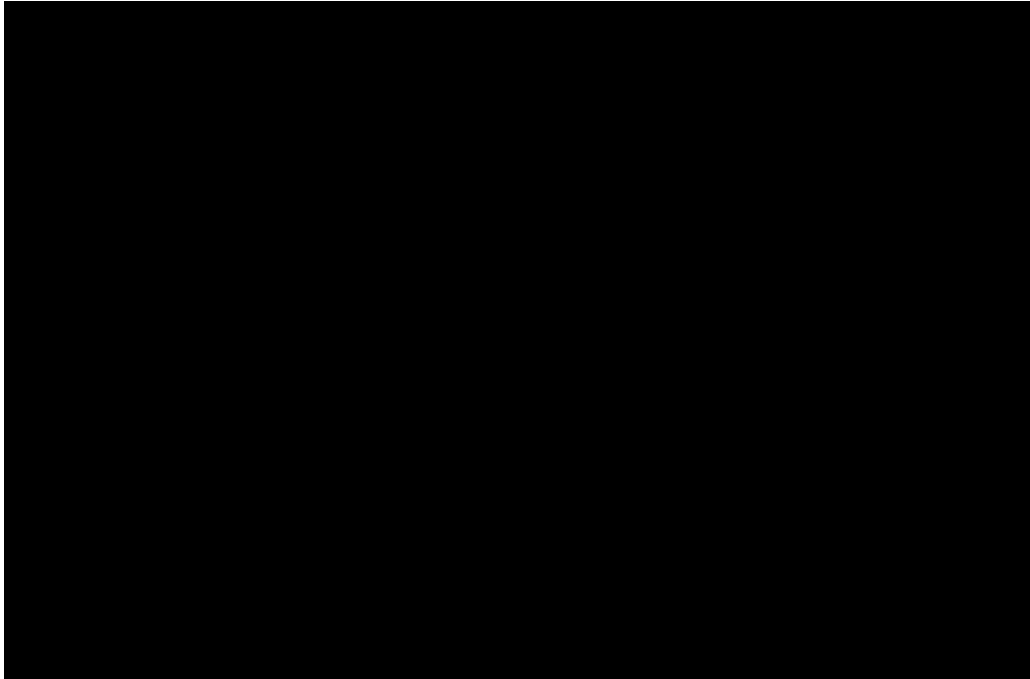
Wielokierunkową probabilistyczną analizę wrażliwości wykonano z uwzględnieniem zmienności parametrów mających największy wpływ



Rysunek 1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości



Rysunek 2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości



4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zidentyfikowanymi, błędami dotyczącymi przyjętych wartości efektów zdrowotnych i dyskontowania efektów zdrowotnych przeprowadzono ponowne kalkulacje dla analizy ekonomicznej.

Tabela 26. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania pasyreotydu z wytypowanymi komparatorami w dożywotnim horyzoncie czasowym



Tabela 27. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji wnioskodawcy



Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

\* [Redacted]

Tabela 28. Wyniki analizy kosztów-użyteczności wnioskodawcy w horyzoncie dożywotnim

[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 29. Wyniki analizy progowej

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

\* [Redacted]

Ponadto na podstawie dostarczonego arkusza kalkulacyjnego wnioskodawcy nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej zbytu netto pasyreotydu, [Redacted]

W związku ze zidentyfikowanym, błędnym założeniem modelu przeprowadzono ponowne kalkulacje z uwzględnieniem czasu leczenia pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, równego 3 miesiące (zamiast 2 miesięcy). [Redacted]

W związku z tym, że błąd w obliczeniach wnioskodawcy miał charakter proporcjonalny, nie wpływa on na wnioski płynące z przeprowadzonych przez wnioskodawcę analiz wrażliwości [Redacted]

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla komparatorów analizowanych w analizie klinicznej wnioskodawcy: [REDACTED]. Nie przedstawiono wyników dla [REDACTED] z uwagi na brak publikacji oceniających skuteczność tej terapii oraz jakość życia pacjentów w przedmiotowym wskazaniu. W modelu ostatecznie uwzględniono [REDACTED] interwencje, które mogą zostać zastosowane w przypadku niemożności przeprowadzenia u pacjenta leczenia chirurgicznego lub w razie niepowodzenia takiego leczenia: pasyreotyd, [REDACTED]. Wykonano analizę kosztów-konsekwencji oraz analizę kosztów-użyteczności w horyzoncie dwuletnim. Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie pacjenta oraz w perspektywie wspólnej.

W trakcie weryfikacji modelu użytego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy zidentyfikowano poważne uchybienia. Przedstawione poniżej wyniki stanowią obliczenia własne Agencji.

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazują się względną stabilnością. Największy wpływ na wyniki analizy miała [REDACTED]. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości charakteryzują się [REDACTED]

[REDACTED]

### 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd) w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.

##### Populacja i wielkość sprzedaży

Oszacowano liczbę chorych kwalifikujących się do terapii pasyreotydem w najbliższych latach. Posłużono się danymi zaczerpniętymi z [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

**Perspektywa**

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy pacjenta oraz z perspektywy poszerzonej.

**Horyzont czasowy**

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, [redacted]

**Kluczowe założenia**

Wydatki w porównywanych scenariuszach oszacowano w oparciu o liczebność populacji docelowej.

Wnioskodawca zakłada objęcie refundacją preparatów zawierających pasyreotydy w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. [redacted]

[redacted] Wnioskowany poziom odpłatności: bezpłatnie w ramach programu lekowego.

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz scenariusz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje sytuację obecną, w której Signifor w omawianym wskazaniu nie jest refundowany w ramach Programu lekowego leczenia dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (program taki obecnie nie istnieje).

W scenariuszu „nowym” przyjęto sytuację, w której Signifor w przedmiotowym wskazaniu - finansowany będzie z budżetu płatnika publicznego w ramach Programu lekowego. [redacted]

**Koszty**

W niniejszej analizie brano pod uwagę następujące koszty medyczne bezpośrednie, różniące oceniane technologie medyczne:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Wymienione koszty stanowią całkowite koszty związane ze stosowaniem ocenianych technologii medycznych. Uznano, że koszty pośrednie oraz wszelkie ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym związane są wyłącznie z chorobą i należą do kategorii kosztów wspólnych, dlatego nie uwzględniono ich w analizie.

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

Wnioskodawca nie zidentyfikował ograniczeń analizy.

**5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przyjęta liczebność populacji pacjentów, odpowiada danym epidemiologicznym
Czy horyzont czasowy analizy wynosi, co najmniej 2 lata i czy prawdopodobnie jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont czasowy wynosi 2 lata

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nie dotyczy	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej w Polsce. W niniejszej analizie brano pod uwagę następujące koszty medyczne bezpośrednie, różniące oceniane technologie [redacted].

Wymienione koszty stanowią całkowite koszty związane ze stosowaniem ocenianych technologii medycznych. Uznano, że koszty pośrednie oraz wszelkie ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym związane są wyłącznie z chorobą i należą do kategorii kosztów wspólnych, dlatego nie uwzględniono ich w analizie.

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

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	[redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[redacted]

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet

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

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem



Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy



Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne



Oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Sprawdzono poprawność założeń oraz obliczeń w analizie wnioskodawcy, w związku z brakiem uwag odstąpiono od wykonania obliczeń własnych.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wydatki w porównywanych scenariuszach oszacowano w oparciu o liczebność populacji docelowej.

Wnioskodawca zakłada objęcie refundacją preparatów zawierających pasyreotyd w drodze utworzenia nowej grupy limitowej.

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej w Polsce. W niniejszej analizie brano pod uwagę następujące koszty medyczne bezpośrednie, różniące oceniane technologie medyczne.

Wymienione koszty stanowią całkowite koszty związane ze stosowaniem ocenianych technologii medycznych. Uznano, że koszty pośrednie oraz wszelkie ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym związane są wyłącznie z chorobą i należą do kategorii kosztów wspólnych, dlatego nie uwzględniono ich w analizie.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]		
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem


## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania pasyreotydu u dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2007-2012), opublikowane w j. polskim lub angielskim.

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 rekomendacji oceniających stosowanie pasyreotydu w chorobie Cushinga, 3 rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie pasyreotydu w przedmiotowym wskazaniu, w tym jedna z ograniczeniami – jedynie w szczególnych przypadkach. Wyjątek stanowią 2 brytyjskie rekomendacje (Walia i Szkocja), które negatywnie oceniły pasyreotyd z uwagi na to, iż w danym czasie nie posiadał on rejestracji w leczeniu choroby Cushinga (rekomendacje zostały wydane przed rejestracją leku).

Tabela 37. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>Rekomendacje polskie</b>			
Zgliczyński 2008	Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Cushinga	Nie opisano metodyki formułowania rekomendacji	Pewne nadzieje w leczeniu zachowawczym gruczolaków korykotropowych przysadki przebiegających z objawami choroby Cushinga należy wiązać z zastosowaniem nowego analogu somatostatyny – <u>SOM-230 (Pasyreotyd)</u> , który wykazuje duże powinowactwo do obecnego w tych guzach podtypu 5-tego receptora somatostatynowego.
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>			
EMA 2012	Pasyreotyd w leczeniu choroby Cushinga, u chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem	Nie opisano metodyki formułowania rekomendacji	Pozytywna rekomendacja dla <u>pasyreotydu</u> w chorobie Cushinga jest pierwszym krokiem udostępniania europejskim pacjentom leczenia o zbadanej skuteczności i ustalonej specyfikacji.
Cambridgeshire Joint Prescribing Group Decision, CJPG 2012	Pasyreotyd w leczeniu choroby Cushinga	Przegląd literatury, nie opisano czy przegląd miał charakter systematyczny	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami: rekomenduje się stosowanie <u>pasyreotydu</u> w chorobie Cushinga wyłącznie w szczególnych przypadkach.
SMC, 2012	Pasyreotyd w leczeniu choroby Cushinga, u chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem	Nie dotyczy	<u>Pasyreotyd</u> nie jest rekomendowany na terenie NHSScotland. Lek nie posiada dopuszczenia do obrotu.
All Wales Medicines Strategy Group,	Pasyreotyd w leczeniu choroby Cushinga, u chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe	Nie dotyczy	<u>Pasyreotyd</u> nie jest rekomendowany na terenie NHSWales. Lek nie posiada dopuszczenia do obrotu.

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
AWMSG 2012	lub zakończyło się niepowodzeniem		

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja), 2012	Finansowanie pasyreotydu w chorobie Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem	<b>Zalecenia:</b> Haute Autorite de Sante (HAS 2012) Rada Przejrzystości rekomenduje włączenie pasyreotydu do listy leków refundowanych na poziomie 100% refundacji. <b>Uzasadnienie:</b> Pasyreotyd jest jedynym lekiem w ocenianym wskazaniu dopuszczonym do obrotu

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 39. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące pasyreotydu w przedmiotowym wskazaniu - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	Zgliczyński 2008	+			Brak uwag
	Europa	EMA 2012	+			Jedyne leczenie o udowodnionej skuteczności
	USA	CJPG 2012		+		Wyłącznie w szczególnych przypadkach
	Wielka Brytania	SMC 2012			+	Lek nie posiada dopuszczenia do obrotu.
	Wielka Brytania	All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG 2012			+	Lek nie posiada dopuszczenia do obrotu.
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2012	+			Rada Przejrzystości HAS rekomenduje włączenie pasyreotydu do listy leków refundowanych na poziomie 100% refundacji. Pasyreotyd jest jedynym lekiem dopuszczonym do obrotu w przedmiotowym wskazaniu.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach





Tabela 41. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania pasyreotydu w przedmiotowym wskazaniu.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Podstawowym argumentem przemawiającym za leczeniem pasyreotydem jest jego skuteczność dowiedziona w badaniach klinicznych. Pasyreotyd jest nowym analogiem somatostatyny wykazującym powinowactwo do 4 z 5 typów receptora dla somatostatyny, podczas gdy obecnie stosowane analogi somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd) łączą się głównie z receptorem sst2. W porównaniu do oktreotydu, pasyreotyd wiąże się 30-40 razy silniej z receptorem sst1 i sst5, 3-krotnie silniej z receptorem sst3 i z podobnym powinowactwem z receptorem sst2. Powyższy mechanizm działania stwarza szansę na większą skuteczność tego leku, zwłaszcza, że dostępne analogi somatostatyny nie są skuteczne w tej grupie chorych. Lek ten został zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w 2012 roku do leczenia choroby Cushinga. Podstawę rejestracji stanowiło badanie III fazy, opublikowane w New Eng J Med. [...] (dalej opis wyników badania)</p>	<p>Nie ma przyczyn, dla których nie należy finansować pasyreotydu w grupie chorych z chorobą Cushinga ze środków publicznych.</p>	<p>Moim zdaniem terapia z zastosowaniem pasyreotydu w proponowanej grupie chorych jest całkowicie uzasadniona. Skuteczność leku, dowiedziona w badaniu będącym podstawą jego rejestracji jest wystarczającym argumentem do podjęcia powyższego programu lekowego</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd), 0,3 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958238; Signifor (pasyreotyd), 0,6 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958276; Signifor (pasyreotyd), 0,9 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., kod EAN 5909990958337, w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem”. Lek byłby dostępny dla świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wnioskodawca wystąpił o utworzenie odrębnej grupy limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

### Problem zdrowotny

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

### Alternatywne technologie medyczne

Nie istnieją technologie medyczne, które mogą stanowić alternatywę dla wnioskowanej technologii. Wnioskodawca, jako komparatory dla pasyreotydu w przedmiotowej populacji wskazał [ ] interwencje:

### Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne, randomizowane, podwójnie zaślepienie do 3 miesięcy, badanie bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność pasyreotydu. Grupa placebo nie została zastosowana z uwagi na dotkliwość choroby i poważny stan pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia do badania; jej włączenie zostało uznane za nieetyczne. Jakość włączonego badania oceniona na 3 punkty w skali Jadad.

Skuteczność pasyreotydu oceniana była w porównaniu ze stanem początkowym pacjentów. Pasyreotyd istotnie statystycznie obniżał poziom wolnego kortyzolu w moczu. Istotnie statystycznie różnice uzyskano również dla następujących punktów końcowych: zmiana poziomu wolnego kortyzolu w moczu (w grupie PAS 600 µg i 900 µg); zmiana stężenia kortykotropiny w surowicy; zmiana poziomu cholesterolu LDL; zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi. Istotną statystycznie różnicę w objętości guza względem wartości początkowej zaobserwowano w grupie otrzymującej pasyreotyd w dawce 900 µg.

Terapia pasyreotydem uznana została za skuteczną, jednakże z uwagi na konstrukcję jedynego dostępnego badania nie było możliwe porównanie skuteczności pasyreotydu z inną technologią medyczną

### Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną pasyreotydu w przedmiotowym wskazaniu.

## Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych należy: hiperglikemia, cukrzyca, biegunka, bóle w jamie brzusznej, nudności, kamica żółciowa, reakcje w miejscu podania, zmęczenie, zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej; do często występujących należy: niedokrwistość, niedoczynność kory nadnerczy, zmniejszony apetyt, bóle głowy, bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu QT, nadciśnienie tętnicze, wymioty, bóle w górnej części jamy brzusznej, łysienie, świąd, ból mięśni, ból stawów, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność lipazy, zwiększone stężenie glukozy we krwi, zwiększona aktywność amylazy we krwi, wydłużony czas protrombinowy.

W badaniu Colao 2012, 24,7% pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Na stronie FDA odnaleziono jeden dokument, w którym zawarto informację dotyczącą bezpieczeństwa stosowania pasyreotydu wśród chorych na chorobę Cushinga. Signifor może doprowadzić do obniżenia poziomu kortyzolu we krwi (hipokortyzolemii), które objawia się występowaniem: osłabienia, zmęczenia, obniżenia łaknienia, nudności, wymiotów, obniżonym ciśnieniem, obniżonym poziomem sodu lub obniżonym poziomem cukru we krwi. Substancja ta może również spowodować podwyższenie poziomu cukru we krwi (hiperglikemię), co objawia się poprzez występowanie: nadmiernego pragnienia, dużej ilości oddawanego moczu, wzmożonego łaknienia wraz z utratą wagi i uczucia zmęczenia.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla komparatorów analizowanych w analizie klinicznej wnioskodawcy: [REDAKTOWANE]. Nie przedstawiono wyników dla [REDAKTOWANE] z uwagi na brak publikacji oceniających skuteczność tej terapii oraz jakość życia pacjentów w przedmiotowym wskazaniu. W modelu ostatecznie uwzględniono [REDAKTOWANE] interwencje, które mogą zostać zastosowane w przypadku niemożności przeprowadzenia u pacjenta leczenia chirurgicznego lub w razie niepowodzenia takiego leczenia: pasyreotyd, [REDAKTOWANE]. Wykonano analizę kosztów-konsekwencji oraz analizę kosztów-użyteczności w horyzoncie dwuletnim. Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie pacjenta oraz w perspektywie wspólnej.

W trakcie weryfikacji modelu użytego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy zidentyfikowano poważne uchybienia. Przedstawione poniżej wyniki stanowią obliczenia własne Agencji.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazują się względną stabilnością. Największy wpływ na wyniki analizy miała [REDAKTOWANE]. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości charakteryzują się [REDAKTOWANE]

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wydatki w porównywanych scenariuszach oszacowano w oparciu o liczebność populacji docelowej.

Wnioskodawca zakłada objęcie refundacją preparatów zawierających pasyreotyd w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. [REDAKTOWANE]

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej w Polsce. W niniejszej analizie brano pod uwagę następujące koszty medyczne bezpośrednie, różniące oceniane technologie medyczne [REDAKTOWANE]

Wymienione koszty stanowią całkowite koszty związane ze stosowaniem ocenianych technologii medycznych. Uznano, że koszty pośrednie oraz wszelkie ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym

związane są wyłącznie z chorobą i należą do kategorii kosztów wspólnych, dlatego nie uwzględniono ich w analizie.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania pasyreotydu u dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych.

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych oceniających stosowanie pasyreotydu w chorobie Cushinga, 3 rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie pasyreotydu w przedmiotowym wskazaniu w tym jedna z ograniczeniami – jedynie w szczególnych przypadkach. Wyjątek stanowią 2 brytyjskie rekomendacje (Walia i Szkocja), które negatywnie oceniły pasyreotyd z uwagi na to, iż w danym czasie nie posiadał on rejestracji w leczeniu choroby Cushinga (rekomendacje zostały wydane przed rejestracją leku).

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną (HAS, Francja), która pozytywnie oceniała włączenie pasyreotydu do listy leków refundowanych na poziomie 100% refundacji.

#### **Uwagi dodatkowe**

Brak uwag.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

- AWMSG 2012** The All Wales Medicines Strategy Group, Pasireotide (Signifor) For the treatment of adult patients with Cushing's disease for whom surgery is not an option or for whom surgery has failed, October 2012
- Biller 2008** B. M. K. Biller, A. B. Grossman, P. M. Stewart, S. Melmed, X. Bertagna, J. Bertherat, M. Buchfelder, A. Colao, A. R. Hermus, L. J. Hofland, A. Klibanski, A. Lacroix, J. R. Lindsay, J. Newell-Price, L. K. Nieman, S. Petersenn, N. Sonino, G. K. Stalla, B. Swearingen, M. L. Vance, J. A. H. Wass, M. Boscaro, Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement, *J Clin Endocrinol Metab*, July 2008, 93(7):2454–2462
- Colao 2012** A. Colao, S. Petersenn, J. Newell-Price, J.W. Findling, F. Gu, M. Maldonado, U. Schoenherr, D. Mills, L.R. Salgado, B.M.K. Biller; A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease; *N Engl J Med* 2012;366:914-24
- EMA 2009** European Medicines Agency, Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use; Doc.Ref.: EMEA/COMP/455317/2009 Committee for Orphan Medicinal Products, Public summary of positive opinion for orphan designation of pasireotide for the treatment of Cushing's disease, London, 13 October 2009
- EMA 2012** 17 April 2012; EMA/CHMP/48737/2012 Corr.\*; Press Office
- FDA 2013** Food and Drug Administration (U.S.), Medication Guide Signifor® (pasireotide diaspertate) Solution for Injection, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM332633.pdf> (data dostępu: 16.07.2013 r.)
- Feelders 2013** R.A. Feelders, S.J. Pulgar, A. Kempel A.M. Pereira; The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects; *European Journal of Endocrinology* (2012) 167 311–326
- Liubinas 2011** S.V. Liubinas, L. Del Porto, A.H. Kaye; Management of recurrent Cushing's disease; *Journal of Clinical Neuroscience* 18 (2011) 7–12
- Santos 2012** Santos A, Resmini E, Martínez-Momblán MA, Crespo I, Valassi E, Roset M, Badia X; Psychometric performance of the CushingQoL questionnaire in conditions of real clinical practice. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(3):337-42. [abstrakt]
- SMC 2012** Statement of Advice pasireotide (Signifor®) 0.3mg, 0.6 mg and 0.9 mg solution for injection (No: 815/12); 7 September 2012
- Szczeklik 2012** P. Gajewski, Interna Szczeklika 2012 Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012;
- Zgliczyński 2008** W. Zgliczyński, Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Cushinga, *Postępy Nauk Medycznych* 2/2008, 69-74
- Zgliczyński 2011** W. Zgliczyński, Wielka Interna Endokrynologia T 1 i 2, Wydanie I, Medical Tribune Polska 2011

## 14. Załączniki

- Zal. 1. Program lekowy Leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (ICD-10 E 24.0)
- Zal. 2. Analiza kliniczna wnioskodawcy
- Zal. 3. Analiza problemu decyzyjnego wnioskodawcy
- Zal. 4. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy
- Zal. 5. Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy
- Zal. 6. Analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy i racjonalizacyjna
- Zal. 7. Kalkulator analizy ekonomicznej i wpływu na budżet wnioskodawcy
- Zal. 8. Kalkulator analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy