



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Signifor (pasyreotyd)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0)”**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.28.2017

Data ukończenia: 22 września 2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) 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 i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland 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. z 2016, poz.1764 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 2016, poz. 922 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AACG</b>	American Association of Clinical Endocrinologists
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ACG</b>	Acromegaly Consensus Group
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AIAT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AMSTAR</b>	A Measurement Tool to Assess systematic Reviews
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AcroQoL</b>	jakość życia związana ze zdrowiem
<b>AspAT</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BEL</b>	dowody najlepszej jakości („best evidence” level)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CHPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami MZ
<b>DR</b>	słabe rekomendacje
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EQ-5D</b>	Quality of Life Questionnaire
<b>EPAR</b>	European public assessment reports
<b>ES</b>	The Endocrine Society
<b>FAERS</b>	FDA Adverse Event Reporting System
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FES-FPC</b>	French Endocrinology Society, French Pituitary Club
<b>GGN</b>	górną granicą normy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	hemoglobina glikowana
<b>GB</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GFR</b>	Współczynnik przesączania kłębuszkowego
<b>GH</b>	hormone wzrostu (growth hormone)

<b>GHRA</b>	agonista receptora hormonu wzrostu
<b>GIP</b>	polipeptyd insulinotropowy zależny od glukozy
<b>GLP-1</b>	glukagonopodobny peptyd 1
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HQ</b>	dowody wysokiej jakości
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IGF-1</b>	Insulinopodobny czynnik wzrostu 1
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LQ</b>	dowody niskiej jakości
<b>MQ</b>	dowody średniej jakości
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>OCT</b>	Oktreotyd
<b>OGTT</b>	Test doustnego obciążenia glukozą (oral glucose tolerance test)
<b>OMZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia
<b>PAS</b>	pasyreotyd
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PICO</b>	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PRAC</b>	Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTE</b>	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	18
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>19</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	24
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	24
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	27
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	31
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	31
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	31

4.3.	Komentarz Agencji .....	32
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>33</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	33
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	33
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	34
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	36
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	36
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	36
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	37
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	38
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	40
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	41
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	42
5.4.	Komentarz Agencji .....	43
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>44</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	44
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	44
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	44
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	45
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	48
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	49
6.4.	Komentarz Agencji .....	50
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>51</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>52</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>53</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>55</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>56</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>59</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>61</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>62</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>65</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 19.07.2017 r.  
PRL.4600.499.10.2017.MB, PRL.4600.500.10.2017.MB,  
PRL.4600.503.10.2017.MB

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg (1 fiolka proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.), kod EAN 5909991200305,
    - Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg (1 fiolka proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.), kod EAN 5909991200312,
    - Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 60 mg (1 fiolka proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.), kod EAN 5909991200336
  - Wnioskowane wskazanie:

Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10.E22.0)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- [ ] – dawka 20 mg,
  - [ ] – dawka 40 mg i 60 mg
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Wielka Brytania

---

Wnioskodawca

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

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.07.2017 r., znak PRL.4600.499.10.2017.MB, PRL.4600.500.10.2017.MB, PRL.4600.503.10.2017.MB (data wpływu do AOTMiT 20.07.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg (1 fiolka proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.), kod EAN 5909991200305,
- Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg (1 fiolka proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.), kod EAN 5909991200312,
- Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 60 mg (1 fiolka proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.), kod EAN 5909991200336.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca i Minister Zdrowia zostali poinformowani przez Agencję pismem z dnia 07.08.2017 r., znak OT.4351.28.2017.JM.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25.08.2017 r. (pismem z dnia 25.08.2017 r.).

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Signifor (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, ██████████ ██████████ Kraków, luty 2017 r., wersja 2.0,
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Signifor (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, ██████████ ██████████ Kraków, luty 2017 r., wersja 2.0,
- Analiza ekonomiczna dla leku Signifor (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, ██████████ ██████████ Kraków, marzec 2017 r., wersja 2.0,
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Signifor (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, ██████████ ██████████ Kraków, kwiecień 2017 r., wersja 2.0,
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Signifor (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, ██████████ ██████████ Kraków, 2017 r., wersja 2.0.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Signifor]

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifor, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań (1 fiołka proszku 20 mg pasyreotydu + 1 ampułko-strzykawką 2 ml rozpuszczalnika + 1 łącznik fiołki + 1 igła do wstrzykiwań), 20 mg, EAN 5909991200305</li> <li>• Signifor, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań (1 fiołka proszku 40 mg pasyreotydu + 1 ampułko-strzykawką 2 ml rozpuszczalnika + 1 łącznik fiołki + 1 igła do wstrzykiwań), 40 mg, EAN 5909991200312</li> <li>• Signifor, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań (1 fiołka proszku 60 mg pasyreotydu + 1 ampułko-strzykawką 2 ml rozpuszczalnika + 1 łącznik fiołki + 1 igła do wstrzykiwań), 60 mg, EAN 5909991200336</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	H01CB05 (hormony podwzgórza; hormony hamujące wzrost)
<b>Substancja czynna</b>	Pasyreotyd
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny zgodne z programem lekowym „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0)”
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg pasyreotydu podawana co 28 dni. Dawka może być zwiększona do 60 mg w sytuacji braku pełnej kontroli stężenia hormonu wzrostu (GH) i/lub insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) po 3 miesiącach leczenia produktem w dawce 40 mg. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych i/lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie (IGF-1 < dolna granica normy) można zmniejszyć dawkę czasowo lub na stałe o 20 mg. Jeżeli dawka zostanie pominięta należy podać pominięte wstrzyknięcie tak szybko, jak to możliwe, zaś kolejną dawkę podać po upływie 4 tygodni od wstrzyknięcia (zgodnie ze schematem dawkowania).
<b>Droga podania</b>	Głębokie wstrzyknięcie domięśniowe
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Pasyreotyd jest cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych (somatostatyny-14, somatostatyny-28) oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny (hsst). Wiąże się on z dużym powinowactwem z czterema z pięciu receptorów hsst.

Na terenie Unii Europejskiej produkt leczniczy Signifor jest także dopuszczony do obrotu w innych opakowaniach niż wnioskowane (3 x 1 fiołka + 1 ampułkostrzykawką (opakowanie zbiorcze) dla dawki 40 i 60 mg) oraz w innych postaciach farmaceutycznych (roztwór do wstrzykiwań w dawkach 0,3 mg, 0,6 mg oraz 0,9 mg w opakowaniach po 6, 18, 30, 60 ampułek). [EPAR]

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Signifor, EPAR]

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	24 kwietnia 2012 r., Komisja Europejska
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny.</li> <li>• Leczenie choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.</li> </ul>
<b>Status leku sierociego</b>	Posiada status leku sierociego we wskazaniach: - akromegalia (EU/3/09/670), - zespół Cushinga (EU/2/09/671).

<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek podlega dodatkowemu monitorowaniu. Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu.
---------------------------------------	--

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia lekowa nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

Produkt leczniczy Signifor był oceniany przez Agencję w 2013 r. we wskazaniu: leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem i uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (SRP 158/2013, SRP 159/2013, SRP 160/2013) oraz rekomendację Prezesa (REK 99/2013).

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [redacted] (20 mg, EAN 5909991200305)</li> <li>• [redacted] (40mg, EAN 5909991200312; 60 mg, EAN 5909991200336)</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny zgodne z programem lekowym „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0)”.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. dorośli chorzy, wiek co najmniej 18 lat;</li> <li>2. akromegalia rozpoznana na podstawie powszechnie przyjętych kryteriów klinicznych i biochemicznych;</li> <li>3. pacjenci, u których leczenie operacyjne (zabieg neurochirurgiczny usunięcia guza somatotropowego przysadki) nie doprowadziło do normalizacji stężenia GH (w doustnym teście obciążenia glukozą OGTT lub w profilu GH) oraz stężenia IGF-1 prawidłowego dla płci i wieku i którzy nie osiągnęli biochemicznej kontroli akromegalii po przynajmniej 6-ciu miesięcznym okresie leczenia uzupełniającego analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu tj. oktreotydem w dawce <math>\geq 30</math> mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni;</li> <li>4. pacjenci, którzy nie są kandydatami do ponownego leczenia operacyjnego (ponowna operacja w opinii specjalisty neurochirurga nie poprawi kontroli choroby lub leczenie chirurgiczne nie jest możliwe);</li> <li>5. pacjenci, którzy nie byli dotychczas operowani mogą być kwalifikowani do leczenia pasyreotydem wyłącznie w sytuacji, gdy leczenie chirurgiczne nie jest możliwe i nie uzyskano kontroli biochemicznej choroby po przynajmniej 6-ciu miesięcznym okresie leczenia analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu tj. oktreotydem w dawce <math>\geq 30</math> mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni;</li> <li>6. kwalifikacja do leczenia pasyreotydem wymaga spełnienia warunków 1, 2, 3, 4 łącznie lub 1, 2, 5 łącznie.</li> </ol>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.

<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. pacjenci, którzy są kandydatami do pierwszorazowego lub kolejnego leczenia operacyjnego;</li> <li>2. ucisk skrzyżowania nerwów wzrokowych przez guz powodujący istotne zaburzenia pola widzenia u pacjentów kwalifikujących się do odbarczającego leczenia neurochirurgicznego;</li> <li>3. cukrzyca niewyrównana metabolicznie pomimo podjęcia próby optymalizacji leczenia (patrz specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku pkt 1)</li> <li>4. objawowa kamica żółciowa;</li> <li>5. ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha);</li> <li>6. żółtaczką lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby lub utrzymywanie się zwiększonej aktywności AspAT lub AIAT na poziomie co najmniej 5 x GGN (górna granica normy) lub wzrost aktywności AIAT lub AspAT przekraczający 3 X GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN;</li> <li>7. pacjenci z niewyrównaną niedoczynnością kory nadnerczy lub tarczycy (nieadekwatne leczenie substytucyjne);</li> <li>8. okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>9. nadwrażliwość na pasyreotyd lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>10. brak odpowiedzi na leczenie, w sytuacji gdy odpowiedź definiujemy jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) obniżenie stężenia GH o &gt; 50% w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub do poziomu &lt; 2,5 µg/l lub</li> <li>b) obniżenie stężenia IGF-1 o &gt; 40% w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub normalizacja stężenia IGF-1 lub</li> <li>c) zmniejszenie maksymalnego wymiaru guza &gt; 25% w stosunku do maksymalnego wymiaru guza w badaniu przeprowadzanym przy kwalifikacji do programu</li> </ol> </li> <li>- po co najmniej 6-ciu miesięcznym okresie podawania pasyreotydu w najwyższej tolerowanej dawce;</li> <li>11. rezygnacja pacjenta</li> </ol>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana początkowa dawka pasyreotydu wynosi 40 mg podawana w iniekcjach domięśniowych co 28 dni. W przypadku braku kontroli biochemicznej akromegalii (utrzymywanie się stężenia GH <math>\geq</math> 2,5 µg/l i/lub IGF-1 powyżej normy dla płci i wieku) po 12 tygodniach leczenia, dawka pasyreotydu może zostać zwiększona do 60 mg podawana co 28 dni. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie dawka pasyreotydu może zostać zmniejszona o 20 mg lub preparat powinien zostać odstawiony.</p>
<b>Sposób podawania leku</b>	<p>Pasyreotyd jest podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym wykonywanym przez fachowy personel medyczny. W przypadku wielokrotnego podawania należy zmieniać miejsca podania leku między prawym i lewym mięśniem pośladkowym</p>
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia pasyreotydem</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. badanie podmiotowe i przedmiotowe: ocena somatycznych objawów akromegalii oraz ewentualnych powikłań, zwłaszcza w zakresie chorób układu sercowo-naczyniowego i metabolicznych (cukrzyca i zaburzenia tolerancji węglowodanów);</li> <li>2. ocena hormonalna: stężenie hormonu wzrostu; stężenie IGF-1, ocena wyrównania czynności nadnerczy i tarczycy;</li> <li>3. rezonans magnetyczny układu podwzgórzowo-przysadkowego z użyciem środka kontrastowego wykonany przy użyciu aparatu spełniającego normy do diagnostyki przysadki nie wcześniej niż w okresie 3 miesięcy poprzedzających kwalifikację do leczenia pasyreotydem;</li> <li>4. ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaka przysadki (guz o średnicy <math>\geq</math> 1 cm);</li> <li>5. badania laboratoryjne: ocena stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo oraz odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenie sodu, potasu, magnezu, kreatyniny i GFR;</li> <li>6. ocena funkcji wątroby: aktywność AspAT i AIAT oraz bilirubiny całkowitej;</li> <li>7. ocena ultrasonograficzna jamy brzusznej ze szczególnym uwzględnieniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych (jeśli nie była wykonywana w okresie 3 poprzedzających miesięcy);</li> <li>8. ocena układu krążenia: ocena ciśnienia tętniczego oraz badanie EKG z uważną oceną odstępu QT oraz ewentualnych zaburzeń rytmu serca, a w razie wątpliwości lub obciążającego wywiadu w zakresie chorób układu krążenia konsultacja kardiologiczna.</li> </ol>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (3 dawki pasyreotydu) należy wykonać ocenę stężenia GH i stężenia IGF-1 w surowicy. Oznaczenia GH i IGF-1 należy powtarzać w okresie leczenia pasyreotydem co 3 miesiące;</li> <li>2. po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy wykonać badanie rezonansu magnetycznego układu podwzgórzowo-przysadkowego. Począwszy od drugiego roku leczenia badanie to należy wykonywać co 12 miesięcy lub też niezwłocznie w sytuacji dołączenia się nowych ubytków w polu widzenia;</li> <li>3. oznaczanie stężenia glukozy we krwi i/lub ocena stężenia glukozy w osoczu na czczo - co tydzień przez pierwsze trzy miesiące od podania leku następnie okresowo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a także w ciągu pierwszych 4 tygodni po każdym zwiększeniu dawki. Ponadto należy monitorować wartość stężenia glukozy w osoczu na czczo po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA1c - po 3 tygodniach od zakończenia leczenia;</li> <li>4. ocena odsetka HbA1c po 3 miesiącach od podania leku i następnie co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia oraz nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy począwszy od drugiego roku leczenia pasyreotydem;</li> </ol>

<b>Monitorowanie leczenia (c.d.)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. oznaczenie aktywności AspAT i AIAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej po 1 i 2 tygodniach od podania pierwszej dawki leku lub zwiększenia jego dawki, a następnie z częstotnością co 1 miesiąc przez 3 miesiące leczenia. Następne monitorowanie powinno odbyć się w zależności od potrzeb klinicznych;</li> <li>6. badanie EKG z oceną odstępu QT po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki leku, następnie co 1 miesiąc przez 3 miesiące, a potem nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w trakcie trwania leczenia lub częściej, w zależności od wskazań klinicznych;</li> <li>7. USG pęcherzyka i dróg żółciowych nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w okresie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu;</li> <li>8. oznaczenie poziomu magnezu i potasu według wskazań klinicznych;</li> <li>9. ocena pola widzenia w przypadku makrogruczołaków przysadki nie rzadziej niż 1 raz do roku i zawsze w przypadku wystąpienia nowych ubytków w polu widzenia lub subiektywnego pogorszenia pola widzenia;</li> <li>10. ocena wyrównania czynności nadnerczy i tarczycy co 6 miesięcy.</li> </ol>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jeżeli u pacjenta leczonego pasyreotydem wystąpi hiperglikemia, zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego według wytycznych dotyczących postępowania w hiperglikemii. Jeżeli niekontrolowana hiperglikemia utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia, dawkę pasyreotydu należy zmniejszyć lub przerwać leczenie.</li> <li>2. Zaburzenia czynności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha) dostosowanie dawkowania nie jest konieczne;</li> <li>b) w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugha) zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg co 4 tygodnie. Maksymalna dawka zalecana u tych pacjentów wynosi 40 mg co 4 tygodnie;</li> <li>c) w przypadku pacjentów z żółtaczką lub innymi objawami sugerującymi klinicznie istotną dysfunkcję wątroby lub utrzymywanie się zwiększonej aktywności AspAT lub AIAT na poziomie co najmniej 5 x GGN (górną granicą normy) lub wzrost aktywności AIAT lub AspAT przekraczający 3 x GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN należy monitorować stan pacjenta po przerwaniu leczenia pasyreotydem do czasu ustąpienia nieprawidłowości. Leczenia nie należy wznawiać, jeśli w ocenie lekarza nieprawidłowa czynność wątroby ma związek z pasyreotydem.</li> </ol> </li> <li>3. Należy zachować ostrożność oraz dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosując pasyreotydyd u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT w EKG.</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Populacja ujęta w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet odpowiada populacji wnioskowanej.

Produkt leczniczy Signifor (pasyreotydyd) ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i wszystkie świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponując utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Signifor (pasyreotydyd) w ramach części B listy leków refundowanych (programy lekowe) powołuje się na art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy o refundacji wskazując, iż „w analizie klinicznej wykazano, że stosowanie PAS daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do komparatora”. Ponadto, zgodnie z art. 15 ust. 2 oraz w art. 15 ust. 3 pkt 2 wnioskowana technologia nie spełnia kryteriów kwalifikujących leku do istniejącej grupy limitowej. Niniejsze twierdzenie nie jest zgodne z zapisami rozporządzenia ws wymagań minimalnych, które do utworzenia nowej grupy limitowej wymagają spełnienia zapisów art. 15 ust. 3 pkt. 1. (w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny/dodatkowy efekt zdrowotny).

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Klasyfikacja wg ICD-10:

**E00-E90** Zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywienia i przemiany metabolicznej

**E22** Nadczynność przysadki

**E22.0** Akromegalia i gigantyzm przysadkowy

### Definicja

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH, growth hormone), spowodowanym najczęściej guzem przysadki. Skutkiem tego są zmiany wyglądu zewnętrznego z powiększeniem twarozczaszki, rąk i stóp, rozrostem tkanek miękkich, kości i narządów wewnętrznych oraz wielu powikłań układowych (głównie sercowo-naczyniowych), które prowadzą do pogorszenia jakości życia i odpowiadają za zwiększoną śmiertelność u chorych nieleczonych.

[Szczeklik 2016, Zgliczyński 2011, Bolanowski 2014]

### Epidemiologia

Częstość występowania akromegalii waha się od 40-50 do 70 przypadków na milion. Przy czym źródła wskazują, że dane te mogą być zaniżone. W związku z tym, że niemal wyłączną przyczyną akromegalii są gruczolaki przysadki wydzielające somatotropinę (stanowią 11-13% wszystkich gruczolaków przysadki), a w prowadzonych badaniach epidemiologicznych ich częstość została oszacowana na 200-1000/mln, to rzeczywista częstość występowania akromegalii może sięgać nawet 130/mln.

Zachorowalność wynosi 3-5/mln w skali roku (zarówno w Polsce, jak i na świecie), z jednakową częstością u obu płci. Szczyt rozpoznań przypada na 40-50 rok życia.

Szacuje się, że w Polsce chorych na akromegalię jest około 2000 osób.

[Szczeklik 2016, Zgliczyński 2011]

### Rokowanie

Rokowanie zależy od wielkości i lokalizacji guza przysadki oraz doświadczenia neurochirurga. W wyspecjalizowanych ośrodkach skuteczność leczenia chirurgicznego waha się od 80-90% w przypadku mikrogruczolaków do <50% w przypadku guzów o średnicy > 1 cm.

Umieralność osób z akromegalią jest około 2-2,5 raza większa niż w ogólnej populacji. Nieleczeni mają krótszą przewidywaną długość życia średnio o 10 lat, zaś śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i nowotworów jest u nich od 2 do 4 razy większa niż w populacji ogólnej. Standaryzowane współczynniki śmiertelności (SMR – standardized mortality ratio) wahają się między 1,2 a 3,6. 60% chorych umiera z powodu powikłań ze strony układu krążenia, 25% - z powodu chorób układu oddechowego, zaś 15% - z powodu nowotworów złośliwych.

Głównym celem leczenia akromegalii jest normalizacja stężenia GH oraz IGF-1, a następnie usunięcie lub zmniejszenie guza przysadki. Terapia powinna minimalizować liczbę powikłań oraz uwzględniać stan pacjenta.

Wyleczenie choroby lub osiągnięcie kontroli nad chorobą (GH < 2,5 µg/l, normalizacja stężenia IGF-1) zmniejsza śmiertelność do poziomu notowanego w populacji ogólnej.

[Szczeklik 2016, Wielka Interna: Endokrynologia 2011, Holdaway 2004]

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji dorosłych pacjentów z akromegalią, którzy otrzymywali leki dostępne w ramach refundacji według pisma NFZ z dnia 17.08.2017 r.

**Tabela 5. Liczba dorosłych pacjentów (niepowtarzających się) z akromegalią, którzy otrzymali refundację w latach 2013-2017 wg danych NFZ**

Substancja czynna	Łącznie w latach 2013-2017 (niepowtarzający się pacjenci)
bromokryptyna	796
lanreotyd 120 mg	1101
lanreotyd 90 mg	33
okreotyd 10 mg	137
okreotyd 20 mg	502
okreotyd 30 mg	607

**Tabela 6. Liczba dorosłych pacjentów z akromegalią, którzy otrzymali refundację okreotydu 30 mg lub lanreotydu 120 mg w latach 2013-2017 wg danych NFZ**

Substancja czynna	2013 r.	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.*	łącznie
okreotyd 30 mg	259	257	256	285	261	607
lanreotyd 120 mg	509	577	623	673	625	1 101



oktreotyd 30 mg lub lanreotyd 120 mg (łącznie niepowtarzający się pacjenci)	710	773	839	901	871	1 435
---	-----	-----	-----	-----	-----	-------

\*raportowano pacjentów od stycznia do lipca 2017 r.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej przez ankietowanych ekspertów klinicznych.

**Tabela 7. Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące liczebności populacji w analizowanym wskazaniu**

Ekspert	Liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniania technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii	„kilkaset osób, z których co najmniej kilkunastu pacjentów spełnia kryteria do włączenia pasyreotydu”	„kilkadziesiąt, z których kilka nie reaguje na leczenie analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu”	„kilkanaście procent wszystkich pacjentów z akromegalią”	„dane są szacunkami własnymi”
prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński Konsultant wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	„ok. 200 osób”	„ok. 15 osób”	„ok. 80-90%”	„szacunki własne”
prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu	„ok. 200 pacjentów”	„wymagający leczenia pasyreotydem ok. 15 pacjentów”	„ok. 90%”	„własne obserwacje kliniczne”

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła danych w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej leczenia akromegalii:

- Guidelines International Network [<http://g-i-n.net>],
- Guideline Central [<http://guidelinecentral.com>],
- Trip Medical Database [<https://www.tripdatabase.com>],
- National Guideline Clearinghouse – Agency for Healthcare Research and Quality [<https://www.guideline.gov>],
- National Institute for Health and Care Excellence [<https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg>],
- New Zealand Guidelines Group [<http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>],
- Australian Government National Health and Medical Research Council: Guidelines & Publications [<https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications>],
- Belgian Health Care Knowledge Centre [<http://kce.fgov.be>],
- The American Association of Clinical Endocrinologists [<https://www.aace.com/publications/guidelines>],
- Endocrine Society [<https://www.endocrine.org>],
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://sign.ac.uk>],
- The Swedish National Board of Health and Welfare [<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>],
- Australian Prescriber [<https://www.nps.org.au/australian-prescriber>],
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne [<http://www.ptendo.org.pl>].

Ponadto przeszukano stronę Prescrire [<http://english.prescrire.org/en/Summary.aspx>].

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.08.2017 r.; wyszukiwano wyłącznie rekomendacji dostępnych w języku polskim lub angielskim. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych publikacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje w leczeniu akromegalii
<p><b>Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE)</b> <b>Polska, 2014</b></p>	<p>PTE zaleca rozważenie przedoperacyjnego zastosowania <b>analogów somatostatyny</b> o przedłużonym działaniu (oktreotyd i lanreotyd), mającego na celu ułatwienie leczenia operacyjnego (przedoperacyjne stosowanie SSA w szczególności dotyczy przypadków, gdzie wystąpiły guzy o cechach ekspansji pozasiodłowej).</p> <p>Zalecane jest stosowanie <b>SSA</b> jako terapii pierwszoplanowej w przypadku gdy zabieg chirurgiczny nie dał oczekiwanych efektów lub guz przysadki jest nieoperacyjny (oraz jeśli pacjent nie wyraża zgody na zabieg).</p> <p>W kolejnych liniach leczenia do <b>SSA</b> zalecane jest dołączenie agonisty dopaminy i/lub dołączenie/zamianę na agonistę receptora GH (pegwisomant).</p>
<p><b>The Endocrine Society (ES)<sup>a)</sup></b> <b>org. międzynarodowa, 2014</b></p>	<p>Farmakoterapia rekomendowana jest u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie zahamowało rozwoju choroby. (1, ⊕⊕⊕⊕)</p> <p><b>Ligandy receptorów somatostatynowych</b>, (ang. SRL; oktreotyd, lanreotyd) lub pegwisomant są rekomendowane jako wstępne leczenie adjuwantowe pacjentów z objawami od umiarkowanych do ciężkich, w tym z wysokim poziomem stężenia GH. (2, ⊕⊕⊕⊕)</p> <p>W leczeniu pacjentów z nieznacznie podwyższonym poziomem IGF-1 oraz stężeniem GH zalecane jest zastosowanie agonistów dopaminy (zazwyczaj kabergoliny) jako wstępnej terapii adjuwantowej. (2, ⊕⊕⊕⊕)</p> <p>Zalecane jest stosowanie <b>SRL</b> jako terapii podstawowej u pacjentów, u których zabieg chirurgiczny nie dał oczekiwanych efektów lub pacjent nie kwalifikuje się do zabiegu. (2, ⊕⊕⊕⊕)</p> <p>Leczenie złożone (połączenie <b>SRL</b> z pegwisomantem lub kabergoliną) zalecane jest podczas terapii pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na dotychczasowe leczenie. (2, ⊕⊕⊕⊕)</p> <p>* <b>Pasyreotyd</b> (opisany w rekomendacji jako nowy preparat) w odniesieniu do oktreotydu i lanreotydu wykazuje wyższe powinowactwo z somatostatyną, ale wiąże się również z ryzykiem wystąpienia hiperglikemii (przy czym inne skutki uboczne są podobne).</p>
<p><b>Acromegaly Consensus Group (ACG)<sup>b)</sup></b> <b>org. międzynarodowa, 2015</b></p>	<p>Jako terapię pierwszej linii (po przeprowadzonej operacji lub jako leczenie podstawowe jeśli nie ma możliwości leczenia chirurgicznego) rekomendowane są lanreotyd lub oktreotyd (SR) oraz agonista dopaminy – kabergolina, rozważana pod warunkiem poziomu IGF-1 &lt; 2 x GGN (DR).</p> <p>W terapii drugiej linii, w zależności od stopnia odpowiedzi na leczenie, zalecana jest modyfikacja dawki leków, połączenie <b>analogów somatostatyny</b> z pegwisomantem lub zamianę SRL na pegwisomant (SR).</p> <p>W trzeciej linii leczenia stosowane są terapie łączone, m.in.: <b>SRL</b> + pegwisomant, pegwisomant + agonista dopaminy; <b>SRL</b> + agonista dopaminy (DR).</p> <p>Każda z opcji leczenia wiąże się z ciągłym monitorowaniem oraz ewentualnymi modyfikacjami leczenia: zmniejszenie/zwiększenie dawki lub odstępu między kolejnymi dawkami (DR).</p> <p>* W ocenie ACG, aby zweryfikować znaczenie działania m.in. <b>pasyreotydu</b>, będącego nową terapią w akromegalii, niezbędne jest prowadzenie dalszych badań nad tym lekiem.</p>
<p><b>American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)<sup>c)</sup></b> <b>Stany Zjednoczone, 2011</b></p>	<p>W zależności od inwazyjności guza i szans powodzenia zabiegu chirurgicznego w pierwszej linii leczenia akromegalii rekomendowana jest operacja lub terapia <b>analogami somatostatyny</b> (lanreotyd, oktreotyd). Dodatkowo, rekomendowane jest stosowanie <b>SSA</b> jako leczenia przedoperacyjnego w celu redukcji ryzyka zabiegu (Grade C, BEL 4) i poprawy stanu pacjenta (Grade B; BEL 2) oraz jako leczenia adjuwantowego u pacjentów z objawami choroby pomimo przeprowadzonego zabiegu (Grade A; BEL 2).</p> <p>U pacjentów z niską/częściową odpowiedzią (na leczenie analogami somatostatyny zaleca się dołączenie kabergoliny lub pegwisomantu (Grade B; BEL 3). Należy rozważyć radioterapię jako terapię adjuwantową biorąc pod uwagę potencjalne efekty oraz odległe w czasie skutki uboczne (Grade C; BEL 3). Radioterapia jest rekomendowana jako leczenie uzupełniające u pacjentów z aktywną chorobą, u których zabieg chirurgiczny i leczenie farmakologiczne nie powiodły się lub u pacjentów, którzy preferują radioterapię w porównaniu do długoterminowego leczenia farmakologicznego (Grade C; BEL 3).</p>
<p><b>Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN)<sup>d)</sup></b> <b>Hiszpania, 2013</b></p>	<p>Jeżeli nie istnieją przeciwwskazania lub nietolerancja na substancję, <b>analogi somatostatyny</b> (lanreotyd, oktreotyd) są rekomendowane jako podstawowe leczenie u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego (<i>grade C</i>).</p> <p>Zalecane jest rozważenie przedoperacyjnego zastosowania <b>analogów somatostatyny</b> (<i>grade C</i>).</p> <p><b>SSA</b> rekomendowane są w leczeniu podstawowym oraz leczeniu skojarzonym z zabiegiem częściowego usunięcia masy guza (pacjenci z zaawansowaną chorobą) (<i>grade C</i>) a także jako terapia adjuwantowa (<i>grade B</i>).</p> <p>Pacjentom, u których nie zaobserwowano optymalnej odpowiedzi klinicznej i/lub biochemicznej proponowane jest wprowadzenie terapii kombinowanej <b>analogów somatostatyny</b> z pegwisomantem</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje w leczeniu akromegalii
Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN) <sup>d)</sup> Hiszpania, 2013	lub agonistami dopaminy. * <b>Pasyreotyd</b> (opisany jako nowy preparat w fazie rozwojowej) wykazuje wysokie powinowactwo w kierunku czterech z pięciu receptorów somatostatyny, ma jednak negatywny wpływ na metabolizm węglowodanów.
French Endocrinology Society, French Pituitary Club Francja, 2009	W zależności od inwazyjności guza przysadki pierwszą linią leczenia jest zabieg chirurgiczny lub terapia <b>analogami somatostatyny</b> . W przypadku braku kontroli zalecane jest dołączenie do SSA agonistów dopaminy (kabergoliny). W sytuacji braku odpowiedzi pacjenta na leczenie analogami somatostatyny (oraz w zależności od obecności i charakteru guza) zaleca się dołączenie lub zamianę na pegwisomant. * Wytyczne wskazują na istnienie nowej terapię, jaką jest <b>pasyreotyd</b> oraz podkreślają jego powinowactwo do receptorów somatostatyny.

\* W każdej z ww. wytycznych nie określono jednoznacznie, że leczenie pasyreotydem jest rekomendowane.

SSA/SRL – analogi somatostatyny/ligandy receptorów somatostatynowych, GGN – górna granica normy

<sup>a)</sup> rekomendacje oparte na systemie GRADE: 1 – silne rekomendacje; 2 – słabe rekomendacje, sugestie/zalecenia; o jakości dowodów ocenianych skalą czterostopniową: ⊕○○○ - dowody bardzo niskiej jakości; ⊕⊕○○ - dowody niskiej jakości; ⊕⊕⊕○ - dowody umiarkowanej jakości; ⊕⊕⊕⊕ - dowody wysokiej jakości;

<sup>b)</sup> klasyfikacja rekomendacji: SR – silne rekomendacje oparte na dowodach wysokiej i średniej jakości; DR – słabe rekomendacje/zalecenia oparte na dowodach o niskiej lub bardzo niskiej jakości; klasyfikacja dowodów: VLQ – bardzo niskiej jakości; LQ – niskiej jakości; MQ – średniej jakości; HQ – wysokiej jakości;

<sup>c)</sup> rekomendacje oparte na systemie Grade: A – silnie rekomendowane; oparte na silnych dowodach naukowych; B – oparte na dowodach umiarkowanej jakości; C – oparte na dowodach niskiej jakości; D – brak rekomendacji/brak dowodów; jakość dowodów określona skalą czterostopniową 1 – 4; BEL – dowody najlepszej jakości („best evidence” level);

<sup>d)</sup> w publikacji stosowana jest czterostopniowa skala oceny: grade A/B/C/D; brak szerszego opisu stosowanego systemu oceniającego siłę rekomendacji/jakość dowodów;

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji, przy czym wszystkie z nich zalecają stosowanie analogów somatostatyny w leczeniu akromegalii. Pacjentom, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia, analogi somatostatyny stanowią pierwszą linię leczenia farmakologicznego. Ponadto SSA wymieniane są jako opcje terapeutyczne zarówno pierwszej, jak i kolejnych linii oraz do stosowania w schemacie mono- i politerapii.

Wytyczne ES, ACG, SEEN, FES-FPC zaznaczają istnienie pasyreotydu jako nowej terapii. W dwóch rekomendacjach wskazuje się na wyższe powinowactwo pasyreotydu do receptorów somatostatyny (w porównaniu do oktreotydu i lanreotydu).

Ponadto w Prescrire 2015 Signifor (pasyreotyd) podkreślono, że pomimo braku bezpośrednich komparatorów, pasyreotyd wydaje się mieć korzystniejszy bilans ryzyka i korzyści niż pegwisomant (stosowane u pacjentów, u których zabieg operacyjny oraz leczenie analogami somatostatyny nie powiodły się). W przeciwieństwie do pegwisomantu, działanie pasyreotydu czasami wiąże się ze zmniejszeniem rozmiarów gruczolaka przysadki. Dodatkowo, iniekcje pasyreotydu są mniej uciążliwe dla pacjenta (pasyreotyd - głębokie wstrzyknięcie domięśniowe vs. pegwisomant - wstrzyknięcia podskórne wiążące się z codzienną zmianą miejsca wkłucia). U pacjentów leczonych pasyreotydem, z uwagi na częste występowanie działań niepożądanych, należy prowadzić monitorowanie elektrokardiograficzne oraz glikemiczne. Ponadto, pacjenci ci mogą wymagać wdrożenia postępowania diagnostycznego oraz terapeutycznego w kierunku cukrzycy.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymało 4 odpowiedzi, jednak ze względu na przedstawiony konflikt interesu, Prezes Agencji do dalszych prac dopuścił 3 z nich. Zostały one przedstawione w tabeli poniżej.

Poniższe opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Interwencje	prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii	prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński Konsultant wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
obecnie stosowane	„Oktreotyd LAR Lanreotyd Autogel”	„SSA (oktreotyd, lanreotyd)”	„Klasyczne analogi somatostatyny (SSA)”
najtańsze	jak wyżej	„SSA”	„SSA”



<b>Interwencje</b>	<b>prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński</b> <b>Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii</b>	<b>prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński</b> <b>Konsultant wojewódzki w dziedzinie endokrynologii</b>	<b>prof. dr. hab. n. med. Marek Ruchała</b> <b>Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu</b>
<b>najskuteczniejsze</b>	nie wskazano	„SSA”	„SSA”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2017 poz. 87), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są lanreotyd, oktreatyd, bromokryptyna w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych na receptę w aptece (poziom odpłatności – ryczałt). Ponadto lanreotyd i oktreatyd finansowane są również w ramach chemioterapii. Bromokryptyna finansowana jest w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, w tym w akromegalii jako lek wspomagający lub w specjalnych przypadkach, jako lek alternatywny dla zabiegu chirurgicznego lub radioterapii. Lanreotyd oraz oktreatyd finansowane są m.in. w akromegalii. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu akromegalii**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Bromokryptyna</b>							
Bromocorn, tabl., 2,5 mg	30 szt.	5909990211913	12,20	17,25	17,25	ryczałt	3,20
Bromergon, tabl., 2,5 mg	30 szt.	5909990173013	13,99	19,13	19,13	ryczałt	3,20
<b>Lanreotyd</b>							
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz. po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	6021,54	6430,15	6430,15	ryczałt	4,27
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz. po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4546,80	4861,91	4822,61	ryczałt	42,50
<b>Oktreatyd</b>							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100µg/ml	5 amp. po 1 ml	5909990042913	43,20	59,53	59,53	ryczałt	3,20
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50µg/ml	5 amp. po 1 ml	5909990042715	32,40	44,19	44,19	ryczałt	3,20
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	6480,00	6917,55	6917,55	ryczałt	4,57
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	4320,00	4621,20	4611,70	ryczałt	12,70
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	2160,00	2324,85	2305,85	ryczałt	22,20

UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

**Tabela 11. Kwota refundacji przeznaczona na leki stosowane u dorosłych pacjentów z akromegalią wg danych NFZ**

Substancja czynna	Kwota refundacji w latach 2013-2017
bromokryptyna	391 045,18
lanreotyd 90 mg	433 479,38
lanreotyd 120 mg	101 580 224,71
okreotyd 10 mg	3 638 430,54
okreotyd 20 mg	34 170 101,34
okreotyd 30 mg	62 624 713,80

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Analogi somatostatyny (SSA): okreotyd, lanreotyd	- Okreotyd i lanreotyd są obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z akromegalią w ramach wykazu leków refundowanych; - „Biorąc pod uwagę status rejestracyjny i refundacyjny pozostałych opcji terapeutycznych, a także dostępność dowodów naukowych (DA, GHRA) oraz zalecenia wytycznych praktyki klinicznej, które w przypadku nieskuteczności SSA zalecają zwiększenie ich dawki, komparatorem w ramach analiz HTA powinna być najlepsza dostępna terapia standardowa, rozumiana jako kontynuacja dotychczasowego leczenia SSA.” - „Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazały istnienie wiarygodnych badań klinicznych porównujących w sposób bezpośredni pasyreotyd z SSA (okreotydem i lanreotydem) w populacji docelowej.”	Komparatory wybrane prawidłowo

Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle opinii eksperckich oraz rekomendacji klinicznych. Eksperti jako opcjonalną terapię stosowaną w leczeniu akromegalii u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia oraz którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej po  $\geq 6$  miesiącach leczenia analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu (oraz którzy spełniają inne kryteria włączenia/wyłączenia do ocenianego programu lekowego) jednoznacznie wskazali na analogi somatostatyny (okreotyd, lanreotyd). Jedno stanowisko zawierało również propozycję rozważenia radioterapii jako kolejnej linii leczenia (prof. A. Lewiński, „*Problemem są pacjenci z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia oraz którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej po  $\geq 6$  miesiącach leczenia analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu (okreotyd LAR bądź lanreotyd Autogel). Nie ma w przypadku tych pacjentów skutecznego leczenia, rozważyć można ewentualnie radioterapię, której efekty są odległe w czasie (zwykle kilka lat), a chorego należy odpowiednio leczyć do czasu uzyskania efektu radioterapii*”). Ponadto, wszystkie z odnalezionych wytycznych wskazywały na stosowanie analogów somatostatyny zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia akromegalii. W przypadku niepowodzenia leczenia chirurgicznego i/lub terapii analogami somatostatyny zalecały dołączenie do SSA agonisty dopaminy (kabergoliny) bądź innego analogu GH (pegwisomantu) lub wyłączenie SSA z terapii i wdrożenie samego analogu GH. Zarówno pegwisomant, jak i kabergolina są w Polsce w przedmiotowym wskazaniu nier refundowane. Radioterapia, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, stanowi ostatnią linię leczenia (w przypadku niepowodzenia zarówno leczenia chirurgicznego, jak i farmakologicznego) i jest refundowana w Polsce.

Wskazane przez wnioskodawcę komparatory, tj.: okreotyd oraz lanreotyd są technologiami refundowanymi w Polsce w leczeniu akromegalii.

Wnioskodawca wykluczając bromokryptynę i radioterapię z analiz powołał się na wytyczne kliniczne (wskazujące na niską skuteczność bromokryptyny, czy stosowanie radioterapii jako terapii wyłącznie ratunkowej), brak randomizowanych badań klinicznych dla bromokryptyny, czy występowanie działań niepożądanych związanych z radioterapią.

Pomimo, że wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania analogów dopaminy wraz z SSA oraz radioterapii i obie z powyższych opcji terapeutycznych są w Polsce refundowane, eksperci nie wskazali, że są one stosowane w ocenianym wskazaniu. Tylko jedna opinia ekspercka przedstawiła radioterapię jako opcję terapeutyczną w przypadku pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia oraz którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej po  $\geq 6$  miesiącach leczenia SSA o przedłużonym działaniu, jednak z zastrzeżeniem, że jej „*efekty są odległe w czasie (zwykle kilka lat), a chorego należy odpowiednio leczyć do czasu uzyskania efektu radioterapii*”. Zdaniem analityków Agencji jako dodatkowe komparatory dla pasyreotydu można byłoby uwzględnić zarówno terapię skojarzoną SSA + bromokryptyna oraz radioterapię, gdyż obie technologie są w Polsce dostępne, stosowane oraz refundowane.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa pasyreotydu w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innymi analogami somatostatyny, tj. oktreotydem o powolnym uwalnianiu w dawce  $\geq 30$  mg lub lanreotydem autogel w dawce 120 mg, które stosowano co 28 dni.

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, tj. oktreotydem LAR w dawce $\geq 30$ mg lub lanreotydem autogel w dawce 120 mg, które stosowano co 28 dni.	Nie określono	Kryteria włączenia są zgodne w stosunku do przedmiotu wniosku. Pozwalają na jednoznaczną kwalifikację badań jako spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.  Nie został określony jedynie czas terapii innym analogiem somatostatyny (w programie lekowym okres leczenia uzupełniającego SSA powinien wynosić co najmniej 6 miesięcy).
<b>Interwencja</b>	Pasyreotyd podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg lub 60 mg co 28 dni.	Nie określono	Interwencja została określona zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Signifor oraz proponowanym programem lekowym pod względem sposobu i częstotliwości podawania. Jednak w kryteriach włączenia pominięto dawkę 20 mg.
<b>Komparatory</b>	- Oktreotyd LAR w dawce $\geq 30$ mg podawany domięśniowo co 28 dni - Lanreotyd ATG w dawce 120 mg podawany domięśniowo co 28 dni	Nie określono	Komparator wybrany prawidłowo; ewentualne uwagi zostały uwzględnione w podrozdz. 3.6. <i>Technologie alternatywne</i> niniejszej analizy.
<b>Punkty końcowe</b>	- odpowiedź na leczenie wg definicji proponowanego PL, - kontrola biochemiczna (poziom GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ i normalizacja IGF-1), - normalizacja IGF-1, - zmiana poziomu GH, - redukcja rozmiarów guza, - nasilenie objawów akromegalii, - jakość życia, - zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie i szczegółowe, w tym zgony), - szczegółowe zdarzenia niepożądane.	Nie określono	Uwzględnione punkty końcowe są zgodne z celem leczenia określonym w wytycznych klinicznych oraz przedmiotowym programie lekowym pod względem skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii.  Ekspertki kliniczni zgodnie wskazali na normalizację stężenia IGF-1 oraz GH (zgodnie z założeniami programu lekowego) jako istotne klinicznie punkty końcowe. Wskazane zostały również: „stężenie GH w teście z glukozą”; „częściowa regresja obrzęków oraz brak dalszej progresji zmian typowych dla akromegalii” a także poprawa jakości życia pacjentów.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizowane badania kliniczne;</li> <li>- nierandomizowane badania kliniczne (porównawcze), w tym dotyczące efektywności praktycznej,</li> <li>- opracowania wtórne;</li> <li>- wyniki analiz <i>post-hoc</i> do badań włączonych, o ile prezentowano w nich dane dla ocenianych punktów końcowych oraz wyniki z przedłużonej fazy badań RCT (+ abstrakty, postery konferencyjne)</li> <li>- prace bez względu na metodykę, o ile zostały w całości zadedykowane ocenie bezpieczeństwa pasyreotydu</li> </ul>	Opisy pojedynczych przypadków (również opisy kilku przypadków w ramach jednej publikacji, w sytuacji, kiedy analizowane były indywidualnie; tj. nie przedstawiono wyniku skumulowanego).	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim</li> <li>- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów lub wiarygodne raporty z badań klinicznych</li> </ul>	Badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych (w przypadku przedłużonych faz badań RCT nie wykluczano publikacji w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych).	Brak uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania właściwych baz informacji naukowej, m.in.: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library oraz rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu) i innych źródeł danych zalecanych w polskich wytycznych HTA. Jako datę wyszukiwania podano 29 grudnia 2016 r, zaś datę przeszukania aktualizacyjnego 21 marca 2017 r.

W opinii analityków Agencji przedstawione przez wnioskodawcę strategie wyszukiwania zostały wykonane prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Embase, oraz Cochrane Library, z zastosowaniem haseł związanych z ocenianą technologią medyczną. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 02.08.2017 r. (aktualizacja 19.09.2017 r.). W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie znaleźli innych publikacji dotyczących efektywności klinicznej wnioskowanej technologii lekowej.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

I. w ramach głównej analizy:

- 1 randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne PAOLA porównujące pasyreotyd z innymi analogami somatostatyny (lanreotydem i oktreatydem) u pacjentów z niewystarczającą kontrolą akromegalii (po przednim leczeniu analogami somatostatyny),

II. w ramach analizy dodatkowej:

- 1 publikację dotyczącą przedłużonej fazy badania Colao 2014 (wieloośrodkowe randomizowane badanie III fazy) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo pasyreotydu względem oktreatydu u pacjentów, u których dokonano zmiany leczenia (cross-over) z oktreatydu na pasyreotyd.

Ponadto, do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 1 otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie (ACCESS) prowadzone w celu zapewnienia pacjentom szybkiej interwencji w postaci terapii pasyreotydem, przy czym pacjenci ci nie musieli być uprzednio leczeni SSA.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>PAOLA</b></p> <p>NCT01137682</p> <p><i>Gadelha 2014 – publ. pełnotekst.</i></p> <p><u>Źródło</u></p> <p><u>finansowania:</u> Novartis Pharma AG; Novartis Pharmaceuticals Corporation</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy z równoległymi grupami zaprojektowane celem wykazania wyższości PAS nad SSA (<i>superiority</i>).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa PAS 40: pasyreotyd 40 mg co 28 dni, i.m.; Grupa PAS 60: pasyreotyd 60 mg co 28 dni, i.m.; Grupa SSA: oktreotyd 30 mg co 28 dni lub lanreotyd 120 mg co 28 dni;</p> <p>(w każdej z grup dozwolona modyfikacja dawki w zależności od tolerancji i wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li> <li>- niewystarczająca kontrola akromegalii zdefiniowana jako średnie stężenie GH z pięciu próbek mierzone w ciągu 2 godzin <math>&gt;</math> 2,5 <math>\mu\text{g/l}</math>; oraz stężenie IGF-1 <math>&gt;</math>1,3 x GGN dla płci i wieku;</li> <li>- uprzednio leczeni oktreotydem w dawce 30 mg lub lanreotydem autogel w dawce 120 mg przez co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>- uprzednio leczeni SSA w skojarzeniu z agonistą dopaminy lub agonistą receptora GH o ile terapia ta została przerwana przynajmniej 8 tygodni przed skringingiem;</li> <li>- pacjenci bez lub z przeprowadzonym uprzednio zabiegiem chirurgicznym przysadki;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ucisk na skrzyżowanie nerwów wzrokowych;</li> <li>- napromienianie przysadki w ciągu ostatnich 10 lat;</li> <li>- schorzenia układu sercowo-naczyniowego;</li> <li>- schorzenia wątroby i nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych związanych z funkcjonowaniem wątroby;</li> <li>- objawowa kamica żółciowa;</li> <li>- słabo kontrolowana cukrzyca.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 198 Grupa PAS 40: 65 Grupa PAS 60: 65 Grupa SSA: 68</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną po 24 tygodniach terapii (średnie stężenie GH <math>&lt;</math>2,5 <math>\mu\text{g/l}</math> i normalizacja stężenia IGF-1);</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli znormalizowany poziom stężenia IGF-1 w ciągu 24 tyg.;</li> <li>- proporcja pacjentów, którzy uzyskali średnie stężenie GH z pięciu próbek mierzone w ciągu 2 godzin <math>&gt;</math> 2,5 <math>\mu\text{g/l}</math> w ciągu 24 tyg.;</li> <li>- zmniejszenie wielkości guza o ponad 25%;</li> <li>- zmiana nasilenia objawów akromegalii;</li> <li>- jakość życia związana ze zdrowiem (AcroQoL);</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Kontynuacja badania PAOLA (extension study)</b></p> <p><i>Poster (Colao 2015) i abstrakt (Gadelha 2015) do badania PAOLA</i></p> <p><u>Źródło</u></p> <p><u>finansowania:</u> Novartis</p>	<p>Faza przedłużona badania PAOLA randomizowanego badania kliniczne III fazy - PAOLA</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 28 tygodni</p> <p><u>Interwencja:</u> Pacjenci z kontrolą choroby: kontynuacja leczenia pasyreotydem (40/60 mg) w tej samej dawce* Pacjenci bez kontroli choroby uprzednio leczeni PAS 40/60 mg <math>\rightarrow</math> PAS 60 mg Pacjenci bez kontroli choroby uprzednio leczeni SSA <math>\rightarrow</math> PAS 40 mg</p> <p>* w przypadku utraty kontroli biochemicznej choroby następowała modyfikacja dawki pasyreotydu 40 mg do 60 mg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowe badanie PAOLA;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci leczeni SSA w fazie podstawowej badania PAOLA, którzy uzyskali kontrolę biochemiczną.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 173 Grupa PAS 40: 57 Grupa PAS 60: 54 Crossover: 62</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- proporcja pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną po 28 tygodniach (data odcięcia: 3.06.2013),</li> <li>- proporcja pacjentów uzyskujących poziom stężenia GH <math>&lt;</math>2,5 <math>\mu\text{g/l}</math> i normalizacja stężenia IGF-1;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Faza przedłużona do badania Colao 2014</b> NCT00600886</p> <p>Bronstein 2016 – publ. pełnotekst.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG;</p> <p>Badanie podstawowe: Colao 2014 – publ. pełnotekst.</p>	<p>Faza przedłużona po 12 miesiącach badania podstawowego – pacjenci, którzy ukończyli badanie podstawowe zostali przydzieleni do grup w zależności od dotychczasowej odpowiedzi biochemicznej</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy</p> <p><u>Interwencja:</u> <b>Oktreotyd zamieniony na pasyreotyd 40 mg podawany i.m. co 28 dni;</b> Pasyreotyd zamieniony na oktreotyd 20 mg podawany i.m. co 28 dni;</p> <p>(dozwolone zwiększenie dawki pasyreotydu o 20 mg w 17 lub 20 miesiącu badania)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - ukończenie 12-miesięcznego badania podstawowego (Colao 2014) - GH <math>\geq 2,5</math> <math>\mu\text{g/l}</math> i/lub IGF-1 &gt; GGN prawidłowe dla płci i wieku;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych;</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 119 <b>grupa OCT → PAS: 81</b> grupa PAS → OCT: 38</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną po 12 miesiącach fazy wydłużonej badania (średnie stężenie GH &lt; 2,5 <math>\mu\text{g/l}</math> i normalizacja stężenia IGF-1 dostosowanego względem płci i wieku);</p> <p><u>Pozostałe:</u> - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli znormalizowany poziom stężenia IGF-1 po 12 miesiącach; - proporcja pacjentów, którzy uzyskali stężenie GH &lt; 2,5 <math>\mu\text{g/l}</math> po 12 miesiącach; - zmniejszenie wielkości guza o <math>\geq 20\%</math>; - zmiana nasilenia objawów akromegalii; - jakość życia związana ze zdrowiem (AcroQoL); - profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>ACCESS</b> Fleseriu 2016 – publ. pełnotekst.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Corporation</p>	<p>Wieloośrodkowe, otwarte, niekontrolowane, jednoramienne badanie prospektywne</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> - średni czas uczestnictwa pacjentów w badaniu wynosił 37,6 tygodni; - pasyreotyd podawany był do momentu przerwania terapii (obserwacja prowadzona do 28 dnia po podaniu ostatniej dawki PAS) lub do momentu wprowadzenia pasyreotydu do obrotu i refundacji;</p> <p><u>Interwencja:</u> Pasyreotyd 40 mg podawany i.m. co 28 dni +/- 2dni; (dozwolone modyfikacja dawki pasyreotydu o 20 mg w przypadku zmian w kontroli biochemicznej i/lub braku tolerancji)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek <math>\geq 18</math> lat; - potwierdzone rozpoznanie akromegalii, spowodowanej guzem przysadki produkującym GH; - IGF-1 &gt; 1,3 GGN prawidłowa dla płci i wieku; GH &gt; 1 <math>\mu\text{g/ml}</math> w okresie 30 dni przed skринingiem; - brak kontroli choroby po leczeniu chirurgicznym; brak zgody na leczenie operacyjne lub przeciwwskazania; - stopień sprawności wg Karnofsky'ego &gt; 60; - co najmniej 8 tygodniowy okres przerwy (63 dni; przed skринingiem) od uprzednio prowadzonej farmakoterapii akromegalii;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - aktualnie prowadzona terapia SSA, DA lub GHRA; - ucisk na skrzyżowanie nerwów wzrokowych powodujący jakiegokolwiek ubytki w polu widzenia; - objawy ucisku guza, dla których wskazana jest interwencja chirurgiczna; - duży zabieg chirurgiczny/leczenie operacyjne w okresie 4 tygodni przed skринingiem; - radioterapia przysadki w okresie 4 tygodni przed skринingiem lub utrzymywanie się skutków ubocznych radioterapii; - niedostatecznie kontrolowana niedoczynność tarczycy w wywiadzie; - słabo kontrolowana cukrzyca (HbA1c &gt; 8%).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 44</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math> stopnia lub ciężkie zdarzenia niepożądane.</p> <p><u>Pozostałe:</u> - odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zdarzenia niepożądane; - nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, parametrów życiowych, EKG oraz zmiany w w/w wynikach i parametrach;</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.2.1 oraz aneksie A.2. AKL wnioskodawcy.

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

Jakość informacji w badaniu PAOLA, włączonego do podstawowej AKL wnioskodawcy oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Poniżej podano ocenę zalecaną w polskich wytycznych HTA.

**Tabela 15. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy i analityka Agencji**

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowanie	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
PAOLA	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie

W ocenie autorów AKL wnioskodawcy ryzyko wystąpienia błędu selekcji było niejasne, ponieważ nie określono metody randomizacji. Natomiast analitycy Agencji, ze względu na wskazanie w badaniu przeprowadzenia randomizacji ze stratyfikacją, ocenili ryzyko błędu selekcji jako niskie.

Autorzy AKL wnioskodawcy oceniając ryzyko wystąpienia błędów zarówno wykonania, jak i detekcji posłużyli się tą samą argumentacją. Wskazali na brak zaślepienia dla porównania grup pasyreotyd vs analogi somatostatyny i jednocześnie określili ryzyko jako niskie w odniesieniu do obiektywnych punktów końcowych oraz jako wysokie w odniesieniu do subiektywnych punktów końcowych. Natomiast analitycy Agencji, z uwagi na powyższą argumentację oraz maskowanie wyłącznie dawki pasyreotydu (40 mg vs 60 mg) co, jak sami autorzy badania podkreślają, nie stanowiło przedmiotu oceny, określili ryzyko błędu (wykonania i detekcji) jako wysokie.

Wiarygodność pozostałych włączonych badań (ACCESS oraz przedłużoną fazę badania Colao 2014) oceniono wg skali NICE [Tabela 36. w aneksie A.2. AKL wnioskodawcy]. Oba badania analitycy wnioskodawcy ocenili na 6/8 pkt przy czym w obu przypadkach zarzucono, iż rekrutacja w badaniach nie odbywała się w sposób konsekwentny oraz analiza wyników nie została przeprowadzona w warstwach.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W badaniach klinicznych głównym punktem końcowym była kontrola biochemiczna (prawidłowy poziom GH i IGF-1), która opiera się wyłącznie na pomiarach laboratoryjnych, a więc należy do tzw. zastępczych punktów końcowych. Parametr ten jest powszechnie stosowany do oceny odpowiedzi na leczenie i pomiaru aktywności choroby, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rutynowej praktyce klinicznej. Ponadto w długoterminowych obserwacjach wykazano związek między uzyskaniem kontroli biochemicznej a redukcją śmiertelności, redukcją powikłań oraz poprawą jakości życia pacjentów”.
- „W badaniu PAOLA zaślepieniu podlegała wyłącznie dawka pasyreotydu (40 mg vs 60 mg)”.
- „Wyniki z przedłużonej fazy badania PAOLA pochodzą z posteru oraz abstraktu konferencyjnego (brak publikacji pełnotekstowej), co stwarza ryzyko wystąpienia błędu raportowania”.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu PAOLA w wejściowej charakterystyce pacjentów wykazano różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami pasyreotyd 40 mg/pasyreotyd 60 mg/SSA w odniesieniu do czasu, jaki upłynął od operacji do włączenia terapii w badaniu [Tabela 1. w: Gadelha 2014].
- W badaniu PAOLA dane dotyczące zmiany wielkości guza (Tab. 11 AKL wnioskodawcy) zostały przedstawione dla mniejszych grup pacjentów niż te przydzielone losowo do badania. Jednocześnie publikacja nie umożliwiała weryfikacji tych danych oraz nie podano w niej przyczyn wykluczenia tych pacjentów. Ponadto 7 pacjentów zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa, w związku z czym dane związane z występowaniem działań niepożądanych również były podawane dla zmniejszonych grup pacjentów.
- W badaniu PAOLA (publ. pełnotekstowa Gadelha 2014) wyniki dla wartości GH < 1 µg/l były dostępne jedynie na podstawie wartości odczytanych z wykresu, co może wpływać na ich dokładność.

- Populacja badania ACCESS uwzględnionego w dodatkowej analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy jest szersza niż populacja wnioskowana. Pacjenci włączeni do badania nie musieli być uprzednio leczeni farmakologicznie.

Ponadto warto zauważyć, że nie ma danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej.

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

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Nie przedstawiono.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Jak wskazuje AKL wnioskodawcy wstępne wyniki z przedłużonej fazy badania PAOLA pochodzą z posteru oraz abstraktu konferencyjnego, co stwarza ryzyko wystąpienia błędu raportowania, mimo to w analizie uwzględniono dane pochodzące z tej publikacji. W analizie wnioskodawcy nie zostały przedstawione kompletne dane dotyczące poziomu GH oraz normalizacji IGF-1 w rozbiciu na pacjentów kontrolowanych biochemicznie w momencie włączenia do fazy przedłużonej oraz pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę biochemiczną podczas fazy przedłużonej badania („nowokontrolowanych”), które były dostępne we wskazanych źródłach danych. W związku z czym wyniki te przedstawiono w niniejszej AWA. Warto zauważyć, że ww. wyniki były dostępne tylko dla pierwszorzędnego punktu końcowego - kontroli biochemicznej.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale AWA wyniki, dla których wykazano istotne statystycznie różnice między porównywanymi technologiami zaznaczono pogrubioną czcionką.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności z badania PAOLA dla 24 tyg. obserwacji – dane dychotomiczne

Punkt końcowy		PAS* [n]	SSA* [n]	RR (95% CI)	p
Odpowiedź na leczenie wg PL***		PAS 40			
		PAS 60			
Kontrola biochemiczna		PAS 40 10 (15%)	0	<b>21,95 [1,31; 367,19]</b>	0,0006
		PAS 60 13 (20%)**		<b>28,23 [1,71; 465,32]</b>	<0,0001
Poziom GH	<1 µg/l	PAS 40 8 (12%)	2 (3%)	4,18 [0,92; 18,98]	bd
		PAS 60 12 (19%)		<b>6,28 [1,46; 26,97]</b>	bd
	<2,5 µg/l	PAS 40 23 (35%)	9 (13%)	<b>2,67 [1,34; 5,34]</b>	0,0024
		PAS 60 28 (43%)		<b>3,25 [1,67; 6,36]</b>	0,0001
Normalizacja IGF-1		PAS 40 16 (25%)	0	<b>34,50 [2,11; 563,48]</b>	0,0006
		PAS 60 17 (26%)		<b>36,59 [2,25; 596,21]</b>	<0,0001
Zmniejszenie wielkości guza >25%		PAS 40 12 (18%)	1 (1%)	<b>12,55 [1,68; 93,83]</b>	bd
		PAS 60 7 (11%)		7,32 [0,93; 57,89]	bd

\* PAS 40 N=65; PAS 60 N=65; SSA N=68

\*\* Jeden z pacjentów uzyskał poziom GH <2,5 µg/l oraz IGF-1 DGN i w związku z tym nie został uwzględniony w analizie.

\*\*\* Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie wg programu lekowego zostały oszacowane przez autorów analizy wnioskodawcy na podstawie danych niepubl kowanych dostarczonych przez wnioskodawcę.

W badaniu PAOLA wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść pasyreotydu zarówno w dawce 40 mg, jak i 60 mg w porównaniu do komparatora w odniesieniu do: odpowiedzi na leczenie wg definicji podanej w projekcie programu lekowego, kontroli biochemicznej, poziomu GH <2,5 µg/l oraz normalizacji IGF-1.



Porównując wartości poziomu GH <1 µg/l w odniesieniu do wartości początkowych nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących pasyreotydy w dawce 40 mg a grupą pacjentów przyjmujących SSA, natomiast różnice te wystąpiły na korzyść pasyreotydu w porównaniu PAS 60 z SSA. Ponadto, w wynikach dla zmniejszenia rozmiarów guza o 25% różnice znamienne statystycznie na korzyść pasyreotydu wystąpiły tylko w porównaniu grup PAS 40 vs SSA.

W analizie wnioskodawcy (tabela 8) przedstawiono również dane dla odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną w zależności od wyjściowego poziomu GH (2,5-10 µg/l i >10 µg/l), jednak analizowane podgrupy nie uwzględniały wszystkich pacjentów włączonych do badania, w związku z czym nie przedstawiono ich w niniejszej AWA.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności z badania PAOLA dla 24 tyg. obserwacji – dane ciągłe**

Punkt końcowy	PAS		SSA	MD (95% CI)	
	**Średnia/średnia zmiana (95% CI)				
Poprawa AcroQoL [%]	PAS 40	2,6 [-2,0; 7,2]	1,6 [-1,4; 4,6]	1,00 [-4,35; 6,35]	
	PAS 60	5,2 [0,5; 9,9]		3,60 [-1,83; 9,03]	
Zmiana GH	PAS 40	-23,1 [-47,7; 1,5]	-3,2 [-22,5; 16,2]	-19,90 [-50,38; 10,58]	
	PAS 60	-50,9 [-61,8; -39,9]		<b>-47,70 [-69,36; -26,04]</b>	
Zmiana IGF-1	PAS 40	-28,0 [-37,1; -18,9]	-7,2 [-14,2; -0,2]	<b>-20,80 [-31,98; -9,62]</b>	
	PAS 60	-38,6 [-47,3; -29,9]		<b>-31,40 [-42,28; -20,52]</b>	
Zmiana wielkości guza*	PAS 40	-14,4 [bd]	- 2,0	nd	
	PAS 60	-9,5 [bd]		nd	
Nasilenie objawów	Ból głowy	PAS 40	-0,7 [-1,0; -0,4]	0,0 [-0,4; 0,3]	<b>-0,70 [-1,15; -0,25]</b>
		PAS 60	-0,5 [-0,8; -0,2]		<b>-0,50 [-0,95; -0,05]</b>
	Bóle kostno-stawowe	PAS 40	-0,3 [-0,5; 0,0]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-0,20 [-0,54; 0,14]
		PAS 60	-0,4 [-0,7; -0,1]		-0,30 [-0,68; 0,08]
	Parestezje	PAS 40	-0,1 [-0,3; 0,2]	-0,2 [-0,5; 0,0]	0,10 [-0,24; 0,44]
		PAS 60	-0,3 [-0,6; 0,0]		-0,10 [-0,48; 0,28]
	Pocenie się	PAS 40	-0,4 [-0,7; -0,1]	-0,2 [-0,6; 0,1]	-0,20 [-0,65; 0,25]
		PAS 60	-0,6 [-0,9; -0,3]		-0,40 [-0,85; 0,05]
	Zmęczenie	PAS 40	-0,4 [-0,7; -0,1]	-0,2 [-0,5; 0,1]	-0,20 [-0,61; 0,21]
		PAS 60	-0,3 [-0,6; 0,0]		-0,10 [-0,51; 0,31]

PAS 40 N=65; PAS 60 N=65; SSA N=68

\* PAS 40 N=42; PAS 60 N=37; SSA N=36

\*\*w porównaniu do wartości początkowych

Wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść PAS 60 w porównaniu do SSA w zmianie poziomu GH oraz dla PAS 60 i PAS 40 w porównaniu do SSA w zmianie poziomu IGF-1 i w nasileniu objawów związanych z bólami głowy. Dla pozostałych punktów końcowych, w tym poprawy jakości życia, nie obserwowano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami. Natomiast dla zmiany wielkości guza nie podano wystarczających danych, by móc ocenić różnice znamienne statystycznie.

Ani w badaniu, ani w AKL wnioskodawcy nie wyjaśniono, dlaczego wyniki punktu końcowego opisującego zmianę wielkości guza zostały przedstawione na mniejszej grupie badanych.

Wyniki z przedłużonej fazy badania PAOLA (tab. 18 AWA) zostały przedstawione dla 28 tygodni obserwacji, przy czym dane dla pasyreotydu (PAS 40 i PAS 60) analizowano dla okresu obserwacji 52 tyg. (badanie podstawowe PAOLA + faza przedłużona) zaś dane dla grupy crossover (SSA → PAS 40) – dla 28 tyg.

Do fazy przedłużonej przechodzili pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowe badanie PAOLA. Włączono 173 pacjentów, z czego w analizach uwzględniono populację 144 pacjentów (29 pacjentów przerwało badanie przed 28 tygodniem). Ponadto, w 28 tyg. liczba leczonych wyniosła 123 pacjentów (21 pacjentom leczenie zostało przerwane).

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności z przedłużonej fazy badania PAOLA**

Punkt końcowy	PAS (52 tyg.) [n]	SSA → PAS 40 (28 tyg.) [n]
Kontrola biochemiczna	PAS 40 9 (18%)	10 (20%)

Punkt końcowy	PAS (52 tyg.) [n]	SSA → PAS 40 (28 tyg.) [n]
	PAS 60 15 (33%)	
Poziom GH < 2,5 µg/l	PAS 40 19 (39%)	21 (42%)
	PAS 60 21 (47%)	
Normalizacja IGF-1	PAS 40 16 (33%)	12 (24%)
	PAS 60 17 (38%)	

PAS 40 N=49; PAS 60 N=45; SSA → PAS 40 N=50

W odniesieniu do tab. 16 niniejszej AWA, odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną w momencie zakończenia przedłużonej fazy w odniesieniu do wyników badania podstawowego zwiększył się z 15% do 18% w grupie PAS 40 oraz z 20% do 33% w grupie PAS 60. Warto jednak zauważyć, że w populacji leczonej przez 28 tygodni PAS 40 i PAS 60 w momencie włączenia do tej fazy badania kontrolowanych było odpowiednio 10 i 8 pacjentów, z których odpowiednio 4 i 5 podtrzymało kontrolę, natomiast 4 i 3 jej nie utrzymało. Dla 2 pacjentów z grupy PAS 40 brakowało wyników (patrz tabela 19).

Ponadto 20% z pacjentów, którzy zmienili terapię SSA na PAS 40 uzyskało kontrolę biochemiczną.

Odsetek pacjentów uzyskujących poziom GH < 2,5 µg/l zarówno w grupie PAS 40 jak i PAS 60 wzrósł o 4% w porównaniu do wartości osiągniętych w 24 tygodniu. Natomiast, odsetek pacjentów, u których zaobserwowano normalizację stężenia IGF-1 w grupie PAS 40 wzrósł o 8%, a w grupie PAS 60 – o 12%. Warto jednak zauważyć, że dla niniejszych punktów końcowych nie przedstawiono danych w podziale na pacjentów, którzy na wejściu do tej fazy badania mieli lub nie mieli osiągniętych tych punktów końcowych. W związku z czym nie wiemy u ilu pacjentów, którzy osiągnęli te efekty w 24 tygodniu utrzymano je także po 28 tygodniach leczenia.

Poziom GH < 2,5 µg/l oraz normalizację stężenia IGF-1 w grupie SSA → PAS 40 osiągnęło odpowiednio 42% oraz 24% pacjentów.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności z przedłużonej fazy badania PAOLA – kontrola biochemiczna dla populacji pacjentów na leczeniu w 28 tygodniu fazy przedłużonej**

Populacja pacjentów	PAS 40	PAS 60
Kontrola biochemiczna w momencie włączenia do fazy przedłużonej	10	8
• utrzymanie kontroli	4	5
• brak kontroli	4*	3**
• brak wyników dla IGF-1 lub GH	2	-
Brak kontroli biochemicznej	30	28
• osiągnięcie kontroli biochemicznej w 28 tyg. fazy przedłużonej	5	10

PAS 40 N=40, PAS 60 N=36

\*1 pacjent miał tyko normalizację IGF-1, a 3 miało tylko GH < 2,5µg/l.

\*\*2 pacjentów miało tylko GH < 2,5µg/l.

### **Analiza dodatkowa**

W dodatkowej analizie skuteczności wnioskodawca przedstawił wyniki przedłużonej fazy badania Colao 2014, która polegała na zastosowaniu terapii alternatywnej u pacjentów, u których doszło do niepowodzenia leczenia przypisanego w badaniu podstawowym (pasyreotyd lub oktreatyd). Przedstawione poniżej dane dotyczą grupy pacjentów, którym z powodu braku kontroli biochemicznej została przerwana terapia oktreatydem i włączono pasyreotyd (n=81).

Wartości ujęte w poniższej tabeli były mierzone w porównaniu do wartości wstępnych z badania.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności z przedłużonej fazy badania Colao 2014 – dane dychotomiczne**

Punkt końcowy	OCT LAR → PAS w 26 tyg. obserwacji (95% CI)	OCT LAR → PAS w 52 tyg. obserwacji (95% CI)
Kontrola biochemiczna	17 (21%) [12,7; 31,5]	14 (17%) [9,8; 27,3]

Punkt końcowy	OCT LAR → PAS w 26 tyg. obserwacji (95% CI)	OCT LAR → PAS w 52 tyg. obserwacji (95% CI)
Poziom GH <2,5 µg/l	35 (43%) [32,2; 54,7]	36 (44%) [33,4; 55,9]
Normalizacja IGF-1	25 (31%) [21,1; 42,1]	22 (27%) [17,9; 38,2]
Redukcja guza o ≥ 20%*	nd	25 (54%) [bd]

\* N=46

W przedłużonej fazie badania Colao 2014 kontrolę biochemiczną osiągnęło 21% i 17% pacjentów, poziom GH < 2,5 µg/l 43% i 44% pacjentów oraz normalizację stężenia IGF-1 31% i 27% pacjentów odpowiednio po 26 tygodniach i 52 tygodniach leczenia. Wyniki dotyczące punktu opisującego redukcję guza o ≥ 20% zostały opracowane dla zmniejszonej grupy pacjentów, tj. 46 osób, z czego u 54% w 52 tygodniu leczenia odnotowano powyższą zmianę.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności z przedłużonej fazy badania Colao 2014 dla 52 tyg. obserwacji – dane ciągłe

Punkt końcowy	OCT LAR → PAS średnia (SD)
Jakość życia wg AcroQoL	<i>baseline</i>
	w 52 tyg. obserwacji
Zmiana wielkości guza*	
Zmiana nasilenia objawów	<b>ból głowy</b>
	<b>bóle kostno- stawowe</b>
	<b>parestezje</b>
	<b>pocenie się</b>
	<b>zmęczenie</b>

\* N=46; dla pozostałych punktów końcowych powyższej tabeli brak danych na temat liczebności grupy;

W odniesieniu do punktów opisujących nasilenie objawów akromegalii podczas 52 tygodni obserwacji nastąpiły niewielkie różnice: średnie przyjmowały wartości od -0,3 do 0. Średnia wyników dotycząca jakości życia wg AcroQoL wzrosła o 1,4 punktu w porównaniu do obserwacji wstępnych.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu PAOLA w okresie 24 tygodni nie raportowano zgonów.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania PAOLA dla 24 tyg. obserwacji

Punkt końcowy	PAS [n]	SSA [n]	RR (95% CI)
AE	PAS 40 58 (92%)	49 (74%)	<b>1,24 [1,06; 1,45]</b>
	PAS 60 53 (85%)		1,15 [0,97; 1,37]
SAE	PAS 40 6 (10%)	3 (5%)	2,10 [0,55; 8,02]
	PAS 60 2 (3%)		0,71 [0,12; 4,11]
Przerwanie leczenia z powodu AE*	PAS 40 2 (3%)	0	5,23 [0,26; 106,94]
	PAS 60 4 (6%)		9,57 [0,53; 174,20]
AE związane z hiperglikemią	PAS 40 42 (67%)	20 (30%)	<b>2,20 [1,47; 3,3]**</b>
	PAS 60 38 (61%)		<b>2,02 [1,33; 3,07]**</b>
Anemia	PAS 40 4 (6%)	2 (3%)	2,10 [0,40; 11,04]
	PAS 60 2 (3%)		1,06 [0,15; 7,33]
Biegunka	PAS 40 10 (16%)	3 (5%)	<b>3,49 [1,01; 12,11]</b>
	PAS 60 12 (19%)		<b>4,26 [1,26; 14,38]</b>
Błok przedsionkowo-komorowy I°	PAS 40 4 (6%)	0	9,42 [0,52; 171,51]
	PAS 60 0		0
Ból brzucha	PAS 40 5 (8%)	2 (3%)	2,62 [0,53; 13,01]

Punkt końcowy	PAS [n]	SSA [n]	RR (95% CI)
	PAS 60 5 (8%)		2,66 [0,54; 13,22]
Ból głowy	PAS 40 9 (14%)	3 (5%)	3,14 [0,89; 11,08]
	PAS 60 2 (3%)		0,71 [0,12; 4,11]
Kamica żółciowa	PAS 40 6 (10%)	9 (14%)	0,70 [0,26; 1,85]
	PAS 60 8 (13%)		0,95 [0,39; 2,30]
Łysienie	PAS 40 1 (2%)	0	3,14 [0,13; 75,69]
	PAS 60 4 (6%)		9,57 [0,53; 174,20]
Nudności	PAS 40 2 (3%)	2 (3%)	1,05 [0,15; 7,21]
	PAS 60 4 (6%)		2,13 [0,40; 11,22]
Zapalenie nosogardzieli	PAS 40 4 (6%)	2 (3%)	2,10 [0,40; 11,04]
	PAS 60 7 (11%)		3,73 [0,80; 17,25]
Zawroty głowy	PAS 40 5 (8%)	2 (3%)	2,62 [0,53; 13,01]
	PAS 60 1 (2%)		0,53 [0,05; 5,72]

PAS 40 N=63; PAS 60 N=62; SSA N=66

\* sześciu pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych: czterech w grupie PAS 60: 1 cukrzyca, 3 hiperglikemia; dwóch w grupie PAS 40: 1 hiperglikemia, 1 rak jelita grubego; wszystkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania były prawdopodobnie związane z leczeniem oprócz przypadku raka jelita grubego.

\*\* obliczenia własne Agencji (brak ww. danych w analizie wnioskodawcy)

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było wyższe u pacjentów w grupach PAS 40 i PAS 60 w porównaniu do grupy kontrolnej (SSA), przy czym różnica PAS 40 względem SSA była istotna statystycznie. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych we wszystkich grupach badanych należały AE związane z hiperglikemią (PAS 40: 67%, PAS 60: 61%, SSA: 30%), przy czym różnice pomiędzy grupami PAS 40 i PAS 60 względem SSA były istotne statystycznie na niekorzyść interwencji ocenianej.

Do innych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały:

- w grupie PAS 40: biegunka (16%), ból głowy (14%), kamica żółciowa (10%);
- w grupie PAS 60: biegunka (19%), kamica żółciowa (13%), zapalenie nosogardzieli (11%);
- w grupie SSA: kamica żółciowa (14%), biegunka (5%), ból głowy (5%).

Ponadto, różnice w wynikach dotyczących występowania biegunki w grupach PAS 40 i PAS 60 vs SSA były znamienne statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji. Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych (przedstawionych w powyższej tabeli) nie wykazano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami.

**Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania PAOLA dla 24 tyg. obserwacji – zdarzenia niepożądane związane z metabolizmem glukozy**

Punkt końcowy	PAS [n]	SSA [n]	RR (95% CI)
Cukrzyca	PAS 40 13 (21%)	5 (8%)	2,72 [1,03; 7,20]
	PAS 60 16 (26%)		3,41 [1,33; 8,74]
Hiperglikemia	PAS 40 21 (33%)	9 (14%)	2,44 [1,21; 4,92]
	PAS 60 19 (31%)		2,25 [1,10; 4,59]
Hipoglikemia	PAS 40 2 (3%)	0	5,23 [0,26; 106,94]
	PAS 60 4 (6%)		9,57 [0,53; 174,20]
Niewłaściwa tolerancja glukozy	PAS 40 2 (3%)	4 (6%)	0,52 [0,10; 2,76]
	PAS 60 3 (5%)		0,80 [0,19; 3,42]
Podwyższony poziom glukozy	PAS 40 3 (5%)	0	7,33 [0,39; 139,08]
	PAS 60 4 (6%)		9,57 [0,53; 174,20]
Rozpoczęcie leczenia przeciwcukrzycowego	PAS 40 24 (38%)	4 (6%)	6,29 [2,31; 17,10]
	PAS 60 24 (39%)		6,39 [2,35; 17,36]

PAS 40 N=63; PAS 60 N=62; SSA N=66

Występowanie cukrzycy i hiperglikemii w grupie PAS w obu analizowanych dawkach raportowano istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy SSA. Ponadto pacjenci stosujący terapię PAS znamienne statystycznie częściej rozpoczynali leczenie przeciwcukrzycowe niż w grupie SSA. Dodatkowo w grupach PAS

40 i PAS 60 raportowano występowanie hipoglikemii, niewłaściwej tolerancji glukozy oraz podwyższonego poziomu glukozy, zaś w grupie kontrolnej hipoglikemia oraz podwyższony poziom glukozy nie wystąpił.

W zależności od wyjściowego stanu tolerancji glukozy, występowanie hiperglikemii istotnie statystycznie częściej raportowano u pacjentów leczonych pasyreotydem. PAS 40: 67% (42/63) i PAS 60: 61% (38/62) względem SSA: 30% (20/66). Szczegółowy opis w podziale na wystąpienie cukrzycy, stanu przedcukrzycowego oraz osiągnięcia normalnej tolerancji glukozy przedstawia tab. 17 AKL wnioskodawcy (rozdz. 4.2.2.).

Dodatkowo, w analizie wnioskodawcy podano szczegółowe wyniki opisujące wpływ stosowanego leczenia na metabolizm glukozy (rozdz. 4.2.2. AKL wnioskodawcy). Przedstawione zostały wyniki dla zmiany poziomu FPG u pacjentów z cukrzycą leczonych pasyreotydem, u których wystąpiła hiperglikemia (tab. 18 AKL wnioskodawcy), średni poziom FPG oraz HbA1c w zależności od stanu wyjściowego FPG (tab. 19 AKL wnioskodawcy) oraz ocena ryzyka rozwoju hiperglikemii w zależności od wyjściowego FPG w grupie pacjentów nie stosujących leków przeciwcukrzycowych (tab. 20 AKL wnioskodawcy).

Wyniki analizy bezpieczeństwa w przedłużonej fazie badania PAOLA zostały przedstawione dla różnych okresów obserwacji. Mediany okresu obserwacji poszczególnych grup, dla których przedstawiono wyniki związane z występowaniem działań niepożądanych wynosiły: PAS 40: 61,8 tyg., PAS 6 = 61,4 tyg., SSA → PAS 40 = 43,3 tyg.

**Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa z przedłużonej fazy badania PAOLA**

Punkt końcowy	PAS [N=63]	SSA → PAS 40 [N=62]
Zgon	PAS 40 1 (2%)	0
	PAS 60 0	
SAE	PAS 40 11 (17%)	10 (16%)
	PAS 60 8 (13%)	
Przerwanie leczenia z powodu AE	PAS 40 7 (11%)	4 (6%)
	PAS 60 8 (13%)	
AE związane z hiperglikemią*	PAS 40 47 (75%)	28 (45%)
	PAS 60 43 (69%)	
Cukrzyca	PAS 40 14 (22%)	10 (16%)
	PAS 60 16 (26%)	
Hiperglikemia	PAS 40 24 (38%)	12 (19%)
	PAS 60 22 (25%)	
Biegunka	PAS 40 14 (22%)	8 (13%)
	PAS 60 17 (27%)	
Ból głowy	PAS 40 13 (21%)	3 (5%)
	PAS 60 5 (8%)	
Kamica żółciowa	PAS 40 14 (22%)	8 (13%)
	PAS 60 15 (24%)	

PAS 40 N=63; PAS 60 N=62; SSA → PAS 40 N=62

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie fazy przedłużonej ww. badania należały: hiperglikemia, cukrzyca, kamica żółciowa oraz biegunka. Raportowano jeden zgon, przy czym autorzy publikacji (Colao 2015) uznali, że zdarzenie nie jest związane z badanym lekiem.

#### Analiza dodatkowa

Analogicznie do wyników przedłużonej fazy badania Colao 2014 włączonych do analizy skuteczności, wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania pasyreotydu również zostały przedstawione na grupie pacjentów, którym z powodu braku kontroli biochemicznej została przerwana terapia oktreotydem i włączono pasyreotyd (N=81).

**Tabela 25. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla 56 tyg. obserwacji – przedłużona faza badania Colao 2014**

Punkt końcowy	[n]
AE	75 (93%)
SAE	6 (7%)
AE≥3 stopnia	19 (23%)

Punkt końcowy	[n]
<b>AE prowadzące do przerwania leczenia</b>	12 (15%)
<b>Zgony*</b>	1 (<1%)
<b>Hiperglikemia</b>	22 (27%)
<b>Biegunka</b>	18 (22%)
<b>Ból głowy</b>	16 (20%)
<b>Kamica żółciowa</b>	15 (19%)
<b>Cukrzyca</b>	15 (19%)
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	12 (15%)
<b>Ból stawów</b>	10 (12%)
<b>Wzrost poziomu fosfokinazy kreatyninowej we krwi</b>	6 (7%)
<b>Zawroty głowy</b>	5 (6%)
<b>Wzrost poziomu trójglicerydów we krwi</b>	1 (1%)

\* dane pochodzą z raportu EMA z 2014 r.

W przedłużonej fazie badania Colao 2014 po leczeniu PAS u 93% pacjentów obserwowano zdarzenia niepożądane, a u 7% – poważne zdarzenia niepożądane. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: hiperglikemia (27%), biegunka (22%), ból głowy (20%), cukrzyca i kamica żółciowa (po 19%). Zdarzenia niepożądane 3./4. stopnia odnotowano u 23,5% pacjentów, zawierały one m.in. hiperglikemię (4 pacjentów), kamicę żółciową i cukrzycę (odpowiednio po 1 pacjencie). Zgon, dla którego podano dane w powyższej tabeli nie był związany z leczeniem.

W badaniu oceniano również wpływ na metabolizm glukozy, gdzie porównywano poziom HbA1c oraz FPG. Wartości przedstawiane były dla momentu rozpoczęcia badania (*baseline*), 12 i 52 tygodnia obserwacji (tab. 27 AKL wnioskodawcy). Średnia obu analizowanych punktów końcowych w 52 tyg. obserwacji w porównaniu do wartości wejściowych wzrosła o 0,49% w odniesieniu do HbA1c (*baseline*: 6,19%, 52 tydz.: 6,68%) oraz o 21 mg/dl w odniesieniu do poziomu FPG (*baseline*: 104 mg/dl, 52 tydz.: 125 mg/dl). Nie podano liczebności grupy, dla której dokonano pomiarów opisywanych punktów końcowych.

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania ACCESS, które oceniało bezpieczeństwo stosowania pasyreotydu w dawce 40 mg w populacji pacjentów z akromegalią, którzy nie byli leczeni operacyjnie lub leczenie chirurgiczne nie doprowadziło do kontroli choroby (N=44).

**Tabela 26. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa z badania ACCESS**

Punkt końcowy	3. stopnia [n]	Ogółem [n]
<b>AE ogółem</b>	11 (25%)	44 (100%)
<b>Biegunka</b>	0	17 (39%)
<b>Nudności</b>	1 (2%)	12 (27%)
<b>Hiperglikemia</b>	0	10 (23%)
<b>Podwyższony poziom glukozy we krwi</b>	3 (7%)	10 (23%)
<b>Ból brzucha</b>	3 (7%)	8 (18%)
<b>Kamica żółciowa</b>	0	8 (18%)
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	0	7 (16%)
<b>Zmęczenie</b>	1 (2%)	6 (14%)
<b>Hipoglikemia</b>	0	6 (14%)
<b>Cukrzyca typu II</b>	1 (2%)	6 (14%)
<b>Wymioty</b>	1 (2%)	6 (14%)
<b>Zawroty głowy</b>	0	5 (11%)

W badaniu ACCESS odnotowano zdarzenia niepożądane ogółem u 100% pacjentów, w tym najczęściej występującymi były: biegunka (39%), nudności (27%), hiperglikemia, podwyższony poziom glukozy we krwi (po 23%). Zdarzenia niepożądane 3. stopnia ciężkości wystąpiły u 25% pacjentów, w tym najczęstszymi były: ból brzucha i podwyższony poziom glukozy we krwi (po 7%). Nie raportowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych 4. stopnia ciężkości.



W badaniu porównano również parametry metabolizmu glukozy w momencie rozpoczęcia badania (tab. 30 AKL wnioskodawcy), w 3 i 15 miesiącu obserwacji. Odnotowano istotną statystycznie zmianę poziomu HbA1c z 5,9% do 6,8% ( $p=0,0002$ ) i poziomu FPG z 100,4 mg/dl do 135,9 mg/dl po trzech miesiącach od włączenia terapii pasyreotydem. Po 15 miesiącach leczenia wyniki dla HbA1c wynosiły 5,8% (*baseline*) vs 6,3% (15 mies.). Natomiast wyniki dla FPG wyniosły 100,2 mg/dl (*baseline*) vs 123,2 mg/dl (15 mies.) i były istotne statystycznie. Dane przedstawiane były dla zmniejszonych grup pacjentów (w 3 miesiącu  $n=42$ ; w 15 mies.  $n=10$ ).

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej w przedmiotowym wskazaniu.

Dodatkowo w ramach problemów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii, eksperci ankietyowani przez Agencję, w swoich opiniach wskazywali na występowanie hiperglikemii podczas terapii pasyreotydem.

- **prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński, konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii:** „W chwili obecnej problemem może być jedynie występowanie hiperglikemii u chorych leczonych pasyreotydem.”;
- **prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński, konsultant wojewódzki w dziedzinie endokrynologii:** „Występowanie hiperglikemii, która z reguły jest możliwa do kontrolowania farmakologicznie lub poprzez modyfikację dawki leku czy czasowe jego odstawienie.”;
- **prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała:** „Podobnie jak w przypadku klasycznych SSA problemem jest glikemia i indukcja cukrzycy, ale kłopoty z kontrolą glikemii udaje się opanować przez leczenie dietetyczne i farmakologiczne.”.

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

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Signifor działania niepożądane 3. i 4. stopnia według klasyfikacji CTC (ang. *Common Toxicity Criteria*) były głównie związane z hiperglikemią.

Do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą:

- hiperglikemia, cukrzyca,
- biegunka,
- kamica żółciowa.

Zwiększone stężenie glukozy na czczo było najczęściej zgłaszanym nieprawidłowym wynikiem badań laboratoryjnych. Zgodnie z ChPL występowanie hiperglikemii prawdopodobnie związane jest ze zmniejszonym wydzielaniem insuliny, inkretyn (glukagonopodobnego peptydu 1 GLP-1) oraz polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (GIP).

Ponadto, pasyreotyd nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Podczas leczenia produktem Signifor należy również przerwać karmienie piersią.

Pasyreotyd może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jest to związane z możliwością wystąpienia uczucia zmęczenia, zawrotów i bólów głowy.

Dodatkowo, w dniu 29.08.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Signifor na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA).

Na stronie EMA odnaleziono okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) z 2013 r., który wskazuje, że informacja o produkcie powinna być zaktualizowana o występowanie niedokrwistości (anemii) jako zdarzenia niepożądanego i rzadkiego oraz powinny zostać uzupełnione o ostrzeżenia dotyczące hiperglikemii.

Odnaleziono również komunikat FDA z 2015 r. dotyczący sygnałów o zagrożeniach oraz nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (FAERS) mówiący o ryzyku wystąpienia zapalenia wyrostka robaczkowego w przypadku stosowania analogów somatostatyny, w tym pasyreotydu (Signifor, Signifor LAR).

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji, jak i analityków wnioskodawcy na stronie internetowej URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania pasyreotydu.

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy przedstawiono również informację pochodzącą z EMA, iż pasyreotyd znajduje się na liście leków poddanych dodatkowemu nadzorowi na terenie Unii Europejskiej.

### 4.3. Komentarz Agencji

We włączonych do AKL wnioskodawcy badaniach wykazano różnice istotne statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść pasyreotydu w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie zgodnie z definicją określoną w ocenianym programie lekowym oraz kontrolę biochemiczną.

W ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wskazano na wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie pacjentów leczonych pasyreotydem (zarówno w dawce 40 mg jak i 60 mg) w porównaniu do grupy leczonej analogami somatostatyny. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi we wszystkich grupach badanych (leczonych pasyreotydem oraz SSA) były AE związane z hiperglikemią: PAS 40: 67%, PAS 60: 61%, SSA: 30%. Różnice pomiędzy technologią ocenianą a komparatorem były istotne statystycznie. Do innych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: biegunka, ból głowy, kamica żółciowa i zapalenie nosogardzieli. W okresie badania nie raportowano zgonów. Jedynie w fazie przedłużonej badania PAOLA wystąpił jeden zgon, przy czym autorzy badania nie powiązali zdarzenia z prowadzonym leczeniem. Ponadto, wyniki z przedłużonej fazy badania PAOLA nie zostały opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej, w związku z czym przedstawione tam dane mają ograniczoną wiarygodność.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono również wyszukiwanie opracowań wtórnych. Odnaleziono jeden przegląd opracowany przez NHS England z 2016 dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Signifor (pasyreotyd) w leczeniu pacjentów z akromegalią, w ramach którego zostały przeszukane bazy informacji PubMed, Cochrane, NICE, SIGN. Zakwalifikowane zostały badania, w których populację stanowili pacjenci z akromegalią uprzednio nieleczeni lub z niedostateczną kontrolą choroby. Dane z przedstawionych doniesień naukowych pokrywały się z analizowanymi w niniejszej AWA toteż nie wystąpiły różnice pomiędzy wnioskowaniem. Wiarygodność przeglądu NHS England w skali AMSTAR oceniono na niską (4/11pkt).



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

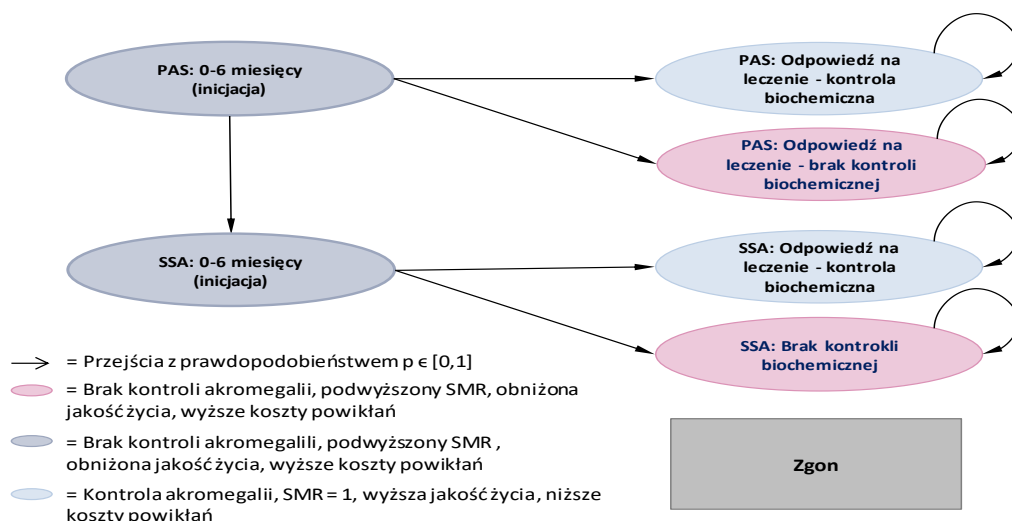
#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności pasyreotydu (Signifor) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR w dawce  $\geq 30$  mg lub lanreotydem w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni).”

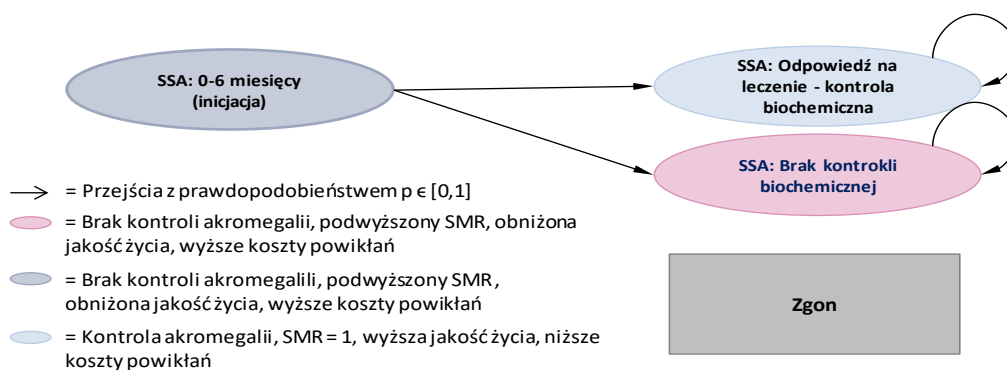
W AE wnioskodawcy wykonano analizę kosztów użyteczności, w ramach której porównano pasyreotyd z kontynuacją terapii długo działającymi analogami somatostatyny. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w 30-letnim horyzoncie czasowym.

Do analizy dołączono oryginalny, kohortowy model Markowa zaadoptowany do warunków polskich pod względem komparatorów, danych kosztowych oraz niektórych założeń (np. częstości powikłań).

Przyjęto, że cykl w modelu trwa 6 miesięcy.



Rysunek 1. Struktura modelu – schemat uproszczony – ramię pasyreotydu (PAS)



Rysunek 2. Struktura modelu – schemat uproszczony – ramię komparatora (SSA)

„Pacjenci włączani do modelu znajdują się w stanie niekontrolowanej akromegalii (brak kontroli biochemicznej). Pacjenci poddawani są terapii I linii (I linia w modelu) przez 1 cykl modelu (6 miesięcy), następnie oceniana jest skuteczność zastosowanej interwencji:

- w przypadku uzyskania odpowiedzi pacjenci pozostają na stałe w terapii I linii modelu (do zgonu lub do końca horyzontu analizy)”, w ramieniu PAS zarówno pacjenci osiągający kontrolę biochemiczną, jak i nieosiągający kontroli biochemicznej, ale uzyskujący odpowiedź (zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego) kontynuują dotychczasowe leczenie, w ramieniu SSA tylko pacjenci osiągający kontrolę biochemiczną kontynuują terapię;
- „w przypadku nieuzyskania odpowiedzi pacjenci przechodzą do II linii leczenia” (do SSA) „w modelu w ramieniu pasyreotydu lub kontynuują dotychczasową terapię w ramieniu komparatora.”

W kolejnych cyklach „pacjenci pozostają na trwałe w stanie uzyskanego poziomu kontroli lub jej braku, lub też wdrażane jest u nich inne leczenie.”

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Wyniki zdrowotne porównywanych technologii zaczerpnięto z badania PAOLA.

Skuteczność terapii oparto na odsetku pacjentów, którzy uzyskali kontrolę biochemiczną (jednoczesna kontrola GH i IGF-1). Dodatkowo uwzględniono odpowiedź na leczenie (zdefiniowaną zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego), przy czym założono, że odsetek pacjentów ze zmniejszeniem maksymalnego wymiaru guza o >25% będzie przybliżony przez odsetek pacjentów uzyskujących spadek objętości guza o >25%. W oparciu o wyniki badania PAOLA (faza przedłużona) założono, że pacjenci uzyskujący kontrolę lub odpowiedź na leczenie utrzymują je. W modelu średnią efektywność PAS wyliczono w oparciu o rozkład zużycia dawek 60 mg i 40 mg, który przyjęto przez autorów oryginalnego modelu.

Wzięto pod uwagę także śmiertelność pacjentów. Założono, że w stanach, w których pacjent uzyskuje kontrolę akromegalii, prawdopodobieństwo zgonu jest takie samo jak w populacji ogólnej. Natomiast w stanach bez kontroli akromegalii ryzyko zgonu pacjenta jest podwyższone. Ryzyko to określono jako śmiertelność w populacji ogólnej skorygowane o współczynnik SMR (standaryzowany współczynnik śmiertelności), odnaleziony w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, takie jak:

- koszty leków,
- koszty świadczeń związanych z terapią (kwalifikacji do programu, podania i monitorowania terapii),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanymi technologiami (tj. cukrzycy),
- koszty leczenia powikłań akromegalii (tj. kardiologicznych ogółem, zespołu bezdechu sennego).

Przy wyliczaniu kosztu SSA wzięto pod uwagę „wyłącznie opakowanie oktreotydu w dawce 30 mg i lanreotydu w dawce 120 mg.” Strukturę zużycia poszczególnych SSA określono w oparciu o dane DGL (IV-V.2017 r.) – serwis Ikar Pro (44% – oktreotyd i 56% – lanreotyd).

Przy szacowaniu kosztów świadczeń związanych z terapią wykorzystano dane z zarządzeń NFZ (wycena punktowa świadczenia) oraz informatora o umowach (koszt punktu). Założono, że jednostkowy koszt kwalifikacji do programu będzie taki sam jak dla kwalifikacji do innych programów lekowych. Przyjęto, że PAS będzie podawany w trybie ambulatoryjnym, a SSA w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (stawka kapitacyjna). W kosztach monitorowania w programie uwzględniono badania (i ich częstość), wskazane w ocenianym programie lekowym, do których przypisano odpowiednie ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne. W koszcie tym pominięto monitorowanie poziomu glukozy we krwi i/lub osoczu, ponieważ założono, że będzie ono wykonywane samodzielnie przez pacjenta oraz oznaczenie poziomu potasu i magnezu, ponieważ nie określono dla nich harmonogramu oznaczeń. W kosztach monitorowania poza programem wzięto pod uwagę badania (i ich częstość) z publikacji Orlewska 2015, tj.: najczęściej wykonywane badania obrazowe (rezonans magnetyczny mózgu i diagnostyka ultrasonograficzna szyi) oraz laboratoryjne, dla których założono, że będą wykonywane podczas konsultacji specjalistycznych, odbywających się 2 razy w roku.

Przyjęto, że koszty leczenia cukrzycy naliczane są „przez cały czas trwania terapii danym lekiem, natomiast po zaprzestaniu tej terapii – nie są już uwzględniane”. Pominięto inne działania niepożądane farmakoterapii „ze względu na ich ograniczony i zwykle przejściowy charakter.”

W kosztach leczenia kardiologicznych powikłań akromegalii uwzględniono koszt choroby niedokrwiennej serca. Natomiast koszt leczenia obturacyjnego bezdechu sennego ograniczono do kosztów maski CPAP.

### Użyteczności stanów zdrowia

Podstawową użyteczność „dla pacjentów z akromegalią (uzyskujących kontrolę biochemiczną i nieuzyskujących tej kontroli) określono w oparciu o dane z badania PAOLA (dane niepublikowane, dostępne autorom oryginalnego modelu)”. W modelu założono, że „użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z kontrolowaną akromegalią i pacjentów bez takiej kontroli różnią się pomiędzy sobą.” Dodatkowo uwzględniono spadek użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z cukrzycą, który określono w oparciu o ogólny katalog użyteczności Sullivan 2006. W analizie założono, że obniżenie użyteczności w związku z cukrzycą będzie mieć miejsce jedynie w trakcie trwania terapii.

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto roczne 5% stopy dyskontowe dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

**Tabela 27. Główne dane wejściowe do analizy podstawowej**

Parametr	Wartość	Źródło	
Charakterystyka populacji pacjentów			
Wiek pacjentów (lata)	45	Badanie PAOLA	
Rozkład kobiet do mężczyzn (%)	56,1 : 43,9		
Skuteczność terapii			
Rozkład zużycia dawek PAS 60 mg i 40 mg (%)	65 : 35	Założenie autorów modelu	
Kontrola biochemiczna (%)	PAS 40 mg	15,4	Badanie PAOLA
	PAS 60 mg	20,0	
	SSA	0,0	
Odpowiedź na leczenie (%)	PAS 40 mg		Badanie PAOLA (dane nieopublikowane)
	PAS 60 mg		
	SSA		
Bezpieczeństwo terapii			
Cukrzyca (%)	PAS 40 mg	20,6	Badanie PAOLA
	PAS 60 mg	25,8	
	SSA	7,6	
Użyteczność stanów zdrowia			
Bazowa (na początku badania)		Badanie PAOLA (dane nieopublikowane)	
Kontrola biochemiczna			
Brak kontroli biochemicznej			
Dekrement użyteczności związany z cukrzycą	-0,0351	Sullivan 2006	
Śmiertelność			
Kontrola biochemiczna	1	Założenie (odpowiada śmiertelności z populacji ogólnej – dane GUS 2015)	
Brak kontroli biochemicznej	2,31	Metaanaliza 3 badań (Wu 2010, Arosio 2012, Colao 2014)	
Koszty roczne (PLN)			
PAS z RSS		Dane wnioskodawcy, dane z ChPL	
PAS bez RSS – 40 mg i 60 mg			
SSA	86 621,11	OMZ (27.06.2017), projekt OMZ (18.08.2017), dane z ChPL, IcarPro	
Kwalifikacja do programu	338,00	Założenie, NFZ 53/2017/DGL, informator o umowach	
Podania PAS	1 410,91	Założenie, NFZ 53/2017/DGL, informator o umowach	

Podania SSA		0,0	Założenie
Monitorowanie leczenia w programie		1 754,00	Założenie, NFZ 62/2017/DSOZ i 62/2016/DSOZ, informator o umowach, zapisy PL
Monitorowanie leczenia poza programem		512,83	Orlewska 2015, założenia, NFZ 62/2017/DSOZ i 62/2016/DSOZ, informator o umowach
Leczenia cukrzycy		784,43	Śliwczyński 2016, założenia
Leczenie pow kłach akromegalii – perspektywa NFZ / wspólna	Kontrola biochemiczna	1 360,62 / 1 368,64	Jaworski 2012, GUS, RMZ (06.12.2013), raport wnioskodawcy z 2014 r.
	Brak kontroli biochemicznej	2 112,19 / 2 127,73	

Niepewne wartości parametrów testowano w ramach analizy wrażliwości: deterministycznej, jednokierunkowej oraz probabilistycznej, w ramach której wykonano 1000 symulacji.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej z RSS / bez RSS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	PAS	SSA	PAS	SSA
Koszt leczenia [PLN]	██████████ / 2 496 223	1 231 826	██████████ / 2 496 677	1 232 833
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████ / 1 264 397		██████████ / 1 263 844	
Efekt [QALY]	11,26	10,86	11,26	10,86
Efekt inkrementalny [QALY]	0,40		0,40	
ICUR [PLN/QALY]	██████████ / 3 174 807		██████████ / 3 173 420	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pasyreotydu w miejsce długodziałających analogów somatostatyny (lanreotyd Autogel, octreotyd Lar) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem wyniósł:

- ██████████ PLN/QALY z perspektywy NFZ i ██████████ PLN/QALY z perspektywy wspólnej przy uwzględnieniu RSS;
- 3,17 mln PLN/QALY zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej przy nieuwzględnieniu RSS.

Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- 5 916,47 PLN z perspektywy NFZ,
- 5 920,38 PLN z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z tym, że analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości ocenianego leku nad aktualnie refundowanymi komparatorami, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

<sup>1</sup> 130 002 PLN/QALY.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Analiza deterministyczna

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości

Testowany parametr	Testowana wartość	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
		ICUR [PLN/QALY]			
Analiza podstawowa			3 174 807		3 173 420
Dyskontowanie	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		3 110 717		3 109 385
Horyzont czasowy	2 lata		12 445 203		12 439 614
	50 lat		2 289 228		2 288 249
Odpowiedź na leczenie (wraz z przypisanym do niej SMR)	GH		2 002 100		2 001 212
	IGF-1		3 362 077		3 360 600
Struktura zużywanych dawek PAS 60 mg i 40 mg	100% dla 40 mg i 0% dla 60 mg		2 748 579		2 746 994
	0% dla 40 mg i 100% dla 60 mg		3 709 910		3 708 791
SMR jak dla odpowiedzi GH	1,92		3 699 968		3 698 333
Skuteczność PAS (odpowiednio kontrola biochemiczna i odpowiedź)	PAS 40 mg: 7% i , PAS 60 mg: 10% i		6 543 296		6 540 428
	PAS 40 mg: 24% i PAS 60 mg: 30% i		2 332 500		2 331 483
Użyteczność stanów zdrowia (odpowiednio kontrolowana i niekontrolowana akromegalia)			4 498 679		4 496 713
	0,845 i 0,708 (Dantas 2013)		2 452 952		2 451 880
	– niekontrolowana akromegalia w ramieniu SSA		1 684 543		1 683 807
Dekrement związany z cukrzycą	-0,0714 (Sullivan 2011)		3 897 563*		3 895 860*
	Nie uwzględniono		2 692 094		2 690 918
Pacjenci uzyskujący częściową odpowiedź na leczenie nie kontynuują terapii w programie			902 322		901 933
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych z zakresu metabolizmu glukozy	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie przeciwcukrzycowe		3 695 566		3 693 952

\* podano zgodnie z wynkami wygenerowanymi z modelu wnioskodawcy.

W analizie wrażliwości obserwowano zmianę wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową (oceniana technologia stawała się opłacalna) podczas testowania: odpowiedzi GH wraz z odpowiadającym jej SMR, wyższych wartości użyteczności stanów zdrowia (z badania Dantas 2013), niższej użyteczności u pacjentów z niekontrolowaną akromegalią w ramieniu SSA (niż w ramieniu PAS), braku kontynuacji leczenia u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie z perspektywy NFZ i wspólnej oraz górnych wartości przedziału ufności dla skuteczności PAS z perspektywy wspólnej.

Warto zauważyć, że testowane założenie dotyczące niekontynuowania leczenia u pacjentów, którzy nie uzyskują kontroli biochemicznej nie jest zgodne z zapisami ocenianego programu lekowego.

Natomiast zmiana parametrów lub ich wartości nie wpływała na wnioskowanie z analizy podstawowej w wariancie bez uwzględnienia RSS (oceniana technologia pozostawała nieopłacalna).

#### Analiza probabilistyczna

Analiza wrażliwości wskazała, że oceniana technologia lekowa jest opłacalna w % wyników przy uwzględnieniu RSS oraz nieopłacalna w 100% wyników przy nieuwzględnieniu RSS z obu rozważanych perspektyw.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W modelu można byłoby uwzględnić także radioterapię, która jest aktualnie refundowaną i zalecaną w polskich wytycznych technologią medyczną. Jak wskazano w wytycznych PTE 2014 na wyniki radioterapii czeka się ok 10 lat, w związku z czym zawarłyby się one w rozważanym horyzoncie analizy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i ustawą o refundacji.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Pomimo, że akromegalia jest chorobą przewlekłą nie przyjęto dożywotniego horyzontu czasowego, co uzasadniono głównie niepewnością uzyskanych wyników oraz tym, że jego wydłużenie poza założony okres, „ma minimalne znaczenie dla wyników”. Przyjęty horyzont czasowy jest wystarczający do porównania różnic między kosztami a wynikami zdrowotnymi porównywanych technologii. Dłuższy horyzont czasowy (odpowiadający dożywotniemu) testowano w ramach analizy wrażliwości. Nie spowodował on zmiany wnioskowania (pomimo obniżenia współczynnika ICUR) w porównaniu z analizą podstawową.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i rozporządzeniem ws wymagań minimalnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd przeprowadzono prawidłowo, jednak ostatecznie do analizy włączono dane niepublikowane z badania PAOLA.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Model wnioskodawcy stanowi uproszczenie rzeczywistego postępowania terapeutycznego w Polsce. Nie uwzględniono w nim np. leczenia radioterapią, która jest aktualnie refundowaną technologią medyczną. Autorzy wnioskodawcy argumentowali, że takie podejście „pozwała lepiej ocenić faktyczny wpływ analizowanej interwencji, bez obarczania wyników dodatkową niepewnością wynikającą z modelowania kolejnych linii leczenia”. Warto zauważyć, że w oryginalnym modelu, podobnie jak w analizie ekonomicznej ocenianej przez SMC i AWMSG, uwzględniono radioterapię.

W AE wnioskodawcy poprawnie wybrano techniki analityczne (z powodu różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych terapii). Choć w AKL wnioskodawcy między porównywanymi technologiami lekowymi nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem jakości życia; nie oceniano też



przeżycia całkowitego. Dostępne dane dotyczące skuteczności klinicznej (z 24 tygodniowego okresu obserwacji) ekstrapolowano na 30-letni horyzont analizy, co wiąże się z niepewnością uzyskanych wyników.

W modelu wnioskodawcy założono, że pacjenci, którzy uzyskają kontrolę lub odpowiedź w 6. miesiącu leczenia, będą ją utrzymywać do czasu zakończenia terapii. Takie postępowanie jest niepewne i nieoparte danymi długookresowymi. Dodatkowo w wydłużonej fazie badania PAOLA (na którą powoływał się wnioskodawca, przyjmując to założenie) tylko część pacjentów utrzymało kontrolę biochemiczną w 28 tygodniu w porównaniu do tych, którzy ją mieli na wejściu do tej fazy badania. Na to ograniczenie zwróciło także uwagę SMC, które powołując się na opinie ekspertów klinicznych wskazało, że choroba nie jest statyczna i przyjęcie takiego założenia jest mało prawdopodobne. Przedmiotowego założenia nie testowano w analizie wrażliwości, a mogłoby ono mieć znaczący wpływ na wyniki. Natomiast w modelu testowano 2-letni horyzont czasowy (krótszy okres generowania efektów i kosztów), w którym wyniki wzrastały [ ] przy uwzględnieniu RSS oraz 4-krotnie przy nieuwzględnieniu RSS w porównaniu z analizą podstawową.

W modelu założono, że leczenie SSA nie przynosi pacjentom żadnej korzyści. Jednak kryteria włączenia do ocenianego programu lekowego informują, że mogą być w nim leczeni pacjenci, którzy nie osiągnęli biochemicznej kontroli akromegalii po przynajmniej 6-miesięcznym ich stosowaniu. Tym samym kontynuowanie tego leczenia może spowodować uzyskanie odpowiedzi (tj. albo obniżenie GH, albo IGF-1 albo zmniejszenie guza). Wyniki z badania PAOLA (dostosowane do definicji z ocenianego programu lekowego, patrz tab. 2 AE wnioskodawcy) wskazują, że odpowiedź na leczenie SSA może osiągnąć ok. [ ] pacjentów. Warto jednak zaznaczyć, że w modelu wnioskodawcy uzyskanie częściowej kontroli w ramieniu PAS było związane jedynie ze wzrostem kosztów kontynuacji leczenia w programie (pozostałe parametry: śmiertelność, użyteczność, przyjęto jak dla pacjentów nieuzyskujących kontroli), w takiej sytuacji pominięcie częściowej korzyści z zastosowania SSA wydaje się akceptowalne. W analizie wnioskodawcy poinformowano, że nie uwzględniono korzyści klinicznej z uzyskania częściowej kontroli w ramieniu PAS, ponieważ „czynniki te nie zostały odpowiednio skwantyfikowane”. Przy wyliczaniu odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie z ocenianym programem lekowym założono, że zmniejszeniu maksymalnego wymiaru guza >25% w stosunku do maksymalnego wymiaru guza w badaniu przeprowadzonym przy kwalifikacji do programu, będzie odpowiadał punkt końcowy z badania PAOLA, tj. spadek objętości guza o >25%. Jak wskazano w analizie wnioskodawcy w rzeczywistości mniej pacjentów będzie osiągało ten punkt końcowy zgodny z definicją z programu niż z badania, tym samym zastosowane podejście jest konserwatywne dla ocenianej interwencji.

W modelu wnioskodawcy rozróżniono użyteczność pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną od pacjentów jej nieuzyskujących, przypisując tej pierwszej wyższą wartość. Takie postępowanie jest niepewne, biorąc pod uwagę wyniki badania PAOLA na podstawie, których oszacowano wartości użyteczności i które wskazały, że między pacjentami uzyskującymi kontrolę, a pacjentami jej nieuzyskującymi nie wykazano różnic znamienych statystycznie. W analizie wnioskodawcy podano, „że wpływ kontroli akromegalii na ogólną jakość życia pacjentów jest dyskusyjny” (odnaleziono zarówno dowody naukowe wskazujące na brak tej zależności, jak i informacje, że jakość życia u pacjentów leczonych skutecznie jest wyższa, głównie w wybranych domenach kwestionariuszy, np. SF-36). W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości tych parametrów, które powodowały wzrost ICUR o 42% lub jego spadek o 23% w porównaniu z analizą podstawową. Przy czym jak wskazano w analizie wnioskodawcy wiarygodność wyższych wartości tych parametrów (które powodowały zmniejszenie wyników), była „relatywnie niska”, ponieważ otrzymano je w małej grupie pacjentów oraz wymagały dodatkowych przeliczeń z SF-36 na EQ-5D.

W modelu dodatkowo uwzględniono dekrement związany z wystąpieniem cukrzycy, określony na podstawie badania Sullivan 2006. Biorąc pod uwagę, że użyteczności stanów zdrowia szacowano na podstawie niepublikowanych danych z badania PAOLA (w którym raportowano wystąpienie cukrzycy), możliwe jest, że niniejszy dekrement został już w nich zawarty. Z drugiej strony wyniki z badania PAOLA pochodziły z krótkiego okresu obserwacji i mogą nie odzwierciedlać wszystkich konsekwencji długoterminowych. W związku z czym założenie wnioskodawcy jest poprawne.

W analizie założono, że dekrement związany z wystąpieniem cukrzycy oraz koszty związane z leczeniem cukrzycy uwzględnione są jedynie w czasie leczenia daną substancją czynną. Nie są znane dane długoterminowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania PAS, w związku z czym niniejsze założenie jest niepewne.

W analizie podstawowej przy wyliczaniu kosztów zdarzeń niepożądanych farmakoterapii uwzględniono odsetki pacjentów z cukrzycą. W badaniu PAOLA oceniana technologia powodowała nie tylko istotnie statystycznie częstsze występowanie cukrzycy, ale także hiperglikemii w porównaniu z komparatorem. Dodatkowo w badaniu zanotowano odsetki pacjentów rozpoczynających leczenie przeciwcukrzycowe, które były wyższe niż odsetki pacjentów z cukrzycą. W związku z czym koszty zdarzeń niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy uwzględnione w analizie podstawowej mogą być niedoszacowane. W analizie wrażliwości wnioskodawcy przetestowano wariant, w którym uwzględniono odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie przeciwcukrzycowe. Powodował on wzrost ICUR o [ ] przy uwzględnieniu RSS oraz 16% przy nieuwzględnieniu RSS w porównaniu do analizy podstawowej wnioskodawcy.

W modelu nie uwzględniono innych (niż cukrzyca) działań niepożądanych PAS, np. biegunki, która występowała u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w porównaniu z grupą komparatora.

W analizie uwzględniono tylko niektóre powikłania akromegalii. Warto zaznaczyć, że w oryginalnym modelu wzięto pod uwagę także inne powikłania, gdyż w dostarczonym modelu wnioskodawcy ich częstość została usunięta. Autorzy analizy argumentowali pominięcie niektórych powikłań przede wszystkim raportowaniem ich u małej liczby pacjentów, trudnością w wiarygodnym oszacowaniu dla nich kosztów, czy współwystępowaniem ich z innymi, już uwzględnionymi (podwójne naliczanie kosztów).

W szacowaniu kosztu monitorowania leczenia w programie pominięto monitorowanie poziomu glukozy we krwi i/lub osoczu. Założono, „że przy zadanej częstości badania (nawet co tydzień) prawdopodobnie poziom glukozy mierzony będzie samodzielnie przez pacjenta glukometrem. W przypadku pacjentów z cukrzycą może się to odbywać w ramach standardowego monitorowania terapii, bez dodatkowych kosztów, natomiast w przypadku pacjentów bez cukrzycy – poza refundacją NFZ, a więc poza rozważanymi perspektywami (koszt 50 testów paskowych do pomiaru stężenia glukozy we krwi nie przekracza 40 zł).” Stwierdzenie wnioskodawcy, że w przypadku pacjentów bez cukrzycy koszty będą ponoszone poza rozpatrywanymi perspektywami nie jest prawidłowe. Z perspektywy wspólnej pacjenci mogą ponosić koszty zarówno glukometru, jak i pasków do niego. Mimo to, koszt ten będzie niewielki i nie powinien istotnie wpływać na wyniki analizy.

Przy wyliczaniu kosztu monitorowania leczenia w programie pominięto także koszty oznaczenia poziomu potasu i magnezu, ponieważ dla badań tych nie określono harmonogramu oznaczeń (badania wykonywane wg wskazań klinicznych).

Strukturę zużywanych dawek PAS 60 mg i 40 mg przyjęto za założeniem autorów oryginalnego modelu, jednak nie poparto go żadnym źródłem danych. Parametr ten był testowany w analizie wrażliwości i mimo, że nie wpływał na zmianę wnioskowania, to powodował niemałą zmianę wyników w porównaniu z analizą podstawową ( [redacted] z RSS oraz +17%, -13% bez RSS).

O ile do szacowania średniego kosztu komparatora zastosowano ceny dla oktreotydu w dawce 30 mg i lanreotydu w dawce 120 mg, o tyle dane sprzedażowe z komunikatów DGL „za okres maj 2017 – kwiecień 2017” użyto ogólnie dla substancji czynnych. W opinii analityka Agencji takie postępowanie nie jest zasadne, ani konserwatywne dla ocenianej technologii lekowej. W związku z czym przeprowadzono obliczenia własne (patrz roz. 5.3.4. niniejszej AWA), w których średni koszt komparatora wyliczono na podstawie zużycia tych opakowań leków, dla których zaczerpnięto ceny. Ponadto w analizie wrażliwości wnioskodawcy nie testowano struktury zużycia komparatora.

Model wnioskodawcy nie odzwierciedla wszystkich zapisów wnioskowanego programu lekowego, np. kryteriów wyłączenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych czy też rezygnacji pacjenta. Podejście zastosowane w AE wnioskodawcy pozwala na naliczanie korzyści i kosztów z zastosowania ocenianego leczenia w sytuacji, gdy w rzeczywistości nie będą one generowane.

W badaniu PAOLA pacjenci otrzymywali PAS w dawce 40 mg lub 60 mg, w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych dawka mogła ulec zmniejszeniu do 20 mg; podobne postępowanie przyjęto dla komparatora. W związku z czym zastosowane w modelu wyniki dotyczące skuteczności odpowiadają zapisom programu lekowego w kontekście dawkowania. Warto zauważyć, że w modelu przy wyliczeniach poszczególnych terapii nie wzięto pod uwagę mniejszych dawek leków, co jest podejściem konserwatywnym.

Pomimo, że w ChPL Sandostatin Lar oraz wnioskowanym programie lekowym jest możliwe otrzymywanie przez pacjentów oktreotydu w dawce 40 mg co 28 dni, w niniejszej analizie przyjęto, że oktreotyd będzie podawany w dawce 30 mg co 28 dni. Takie podejście argumentowano, brakiem przekonujących dowodów naukowych (RCT) potwierdzających wyższą skuteczność dawki 40 mg nad 30 mg. Podejście wnioskodawcy jest konserwatywne kosztowo (nie zawyża kosztów związanych z zastosowanym komparatorem).

W modelu średni wiek pacjentów i odsetek kobiet do mężczyzn zaczerpnięto z badania PAOLA. Biorąc pod uwagę dane NFZ średni wiek (niepowtarzających się) pacjentów przyjmujących Somatuline Autogel 120 mg i Sandostatin Lar 30 mg wyniósł 54 lata, czyli więcej niż założono w modelu (wartość tę testowano w analizie wrażliwości w roz. 5.3.4. niniejszej AWA). Tym samym podejście wnioskodawcy było konserwatywne dla wnioskowanej technologii. Na podstawie przekazanych danych NFZ nie można było oszacować odsetka kobiet do mężczyzn.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Brak jest danych długoterminowych dotyczących efektywności ocenianej technologii lekowej, w związku z czym dane modelowane poza horyzont czasowy i wszystkie założenia dotyczące utrzymywania się efektów czy też przejściowego charakteru zdarzeń niepożądanych są niepewne.



Warto zwrócić uwagę na rozbieżności w badaniu PAOLA między wynikami opublikowanymi, a nieopublikowanymi („dane indywidualne pacjentów przekazane przez” wnioskodawcę), szczególnie w ramieniu SSA (por. tab. 1 i 2 w AE wnioskodawcy). Nieopublikowane wyniki dla poszczególnych punktów końcowych oszacowano zgodnie z definicjami podanymi w ocenianym programie lekowym (wyjątkiem była redukcja guza, dla której przyjęto założenie). Były one szersze niż te przyjęte w badaniu dla wyników opublikowanych. Tym samym wyniki nieopublikowane powinny być wyższe niż te opublikowane. Natomiast obniżenie poziomu GH w ramieniu SSA wg wyników nieopublikowanych było mniejsze niż to opublikowane (■ vs 13%). Ponadto obserwowano niewielkie rozbieżności między wynikami opublikowanymi, a oszacowanymi indywidualnie przez wnioskodawcę dla tak samo definiowanych punktów końcowych, tj. normalizacji IGF-1 w ramieniu PAS 40 i 60 mg (odpowiednio: 25% vs ■ i 26% vs ■). Niniejsze rozbieżności mogą ograniczać wiarygodność przedstawionych danych, jednak nie powinny wpływać w większym stopniu na wyniki analizy. Ponadto skuteczność PAS była testowana w analizie wrażliwości, natomiast odpowiedzi na leczenie bez kontroli biochemicznej dla ramienia SSA nie uwzględniono w modelu.

SMR dla pacjentów z brakiem kontroli akromegalii oszacowano na podstawie metaanalizy 3 badań. Były to badania retrospektywne (np. w publikacji Wu 2010 podano, że wyniki nie były dostępne dla wszystkich pacjentów, którzy przeszli operację), co wiąże się z niepewnością otrzymanego wyniku (możliwe niedoszacowanie). Ponadto w analizie wrażliwości testowano niższą wartość tego parametru niż ta zastosowana w analizie podstawowej. Nie wiadomo dlaczego nie przetestowano wyższych wartości. np. z oszacowanego przedziału ufności. W związku z czym w roz. 5.3.4. niniejszej AWA przetestowano tę wartość.

Dekrement użyteczności związany z cukrzycą zaczerpnięto z badania Sullivan 2006, które przeprowadzono na amerykańskiej populacji generalnej. Tym samym wartości te mogą nie odzwierciedlać sytuacji w Polsce. Alternatywną wartość tego parametru (dla populacji brytyjskiej) testowano w analizie wrażliwości i powodował on wzrost ICUR o 23% w porównaniu z analizą podstawową.

W trakcie uzupełnienia analiz zgodnie z wymaganiami minimalnymi dane kosztowe wykorzystane w modelu zaktualizowano o ceny komparatora według projektu obwieszczenia MZ z dnia 18.08.2017 r. (zgodnego w tym zakresie z obwieszczeniem MZ z dnia 28.08.2017 r.) oraz wyceny świadczeń zgodnie z najnowszymi zarządzeniami Prezesa NFZ (obowiązującymi od 1.10.2017 r.).

Do określenia powikłań akromegalii wykorzystano raport wnioskodawcy (nieopublikowany), w którym systematyczne wyszukiwanie przeprowadzono w lipcu 2014 r. W analizie nie podano informacji o przeprowadzeniu jego aktualizacji. Na podstawie publikacji, odnalezionych w ww. przeglądzie, oszacowano częstość występowania powikłań w podziale na kontrolowaną i niekontrolowaną akromegalię. Między badaniami występowały różnice w przyjętych definicjach kontroli choroby, mimo to zdecydowano się na ich kompilację kierując się „przekonaniem, że niezależnie od konkretnych kryteriów kontroli akromegalii”, jej brak „wpływa na zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań choroby.” Jak wskazano w analizie „trudno w sposób jednoznaczny określić odsetki występowania poszczególnych powikłań, zależą one bowiem nie tylko od aktualnego poziomu wyrównania akromegalii, ale również od całej historii choroby i wieku pacjenta.” Warto też zwrócić uwagę na ograniczenia samej metodyki badań włączonych do niniejszego przeglądu, które były małymi badaniami obserwacyjnymi (zakres pacjentów: 20-134 pacjentów, jedno- lub dwuosódkowymi), zarówno prospektywnymi, jak i retrospektywnymi. Nie wiadomo też dlaczego w szacowaniu odsetków pacjentów z zespołem bezdechu sennego nie włączono danych z badania Akkoyunlu 2013 i Davi' 2008. Ponadto odnalezione drobne błędy ekstrakcji danych, np. z badania Terzolo 1995. Mimo to koszty powikłań wyliczone przez analityka Agencji (patrz roz. 5.3.4 niniejszej AWA) powodowały minimalną zmianę wyników w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy. Dodatkowo koszty uwzględnionych powikłań w modelu oszacowano na stan dzisiejszy (2017 r.), tym samym zakładając że będą one stałe w 30-letnim horyzoncie analizy, co jest niepewne.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej (przeanalizowano wyniki symulacji przy skrajnych wartościach parametrów), konwergencji (wyniki modelu wnioskodawcy porównano z wynikami innych analiz ekonomicznych) oraz zewnętrznej (porównano wyniki z modelu dotyczące przeżycia całkowitego z odnalezionymi wynikami empirycznymi).

Nie podano jednak wyników z przeprowadzenia walidacji wewnętrznej, a jedynie informację, że wykryte błędy poprawiono.

Z kolei z powodu ograniczonych informacji w odnalezionych badaniach ekonomicznych (abstrakt Hahl 2015, rekomendacja refundacyjna SMC 2015) dotyczących wnioskowanej technologii lekowej nie można było uzasadnić ewentualnych różnic w wynikach między analizą wnioskodawcy, a innymi analizami. Natomiast dostępne dane wskazywały na to, że w innych analizach ekonomicznych przyjęto podobną metodykę (pod względem źródeł dotyczących skuteczności i użyteczności w obu badaniach oraz horyzontu czasowego

i założenia – kontrola wpływa na jakość życia, śmiertelność i częstość powikłań w jedynym z badań) jak w analizie wnioskodawcy. Różnice między innymi analizami ekonomicznymi, a analizą wnioskodawcy polegały m.in. na uwzględnieniu także innych komparatorów (np. pegwisomant – nierefundowanego w Polsce), dalszych linii leczenia (radioterapii), czy dekrementów użyteczności również dla innych niż cukrzyca zdarzeń niepożądanych (kardiomiopatia, niedoczynność tarczycy).

Wyniki odnalezionych badań praktycznych dotyczyły przeżycia całkowitego pacjentów z akromegalią po operacji (wcześniejsza linia leczenia niż oceniana), w związku z czym trudno je odnieść do wyników uzyskanych w modelu wnioskodawcy. Mimo to, wyniki z badań z okresów obserwacji 5 i 12 lat były podobne do tych uzyskanych w modelu, natomiast te z okresów 10, 25 i 30 lat były generalnie od nich wyższe. Wyniki z 20 lat obserwacji były podobne lub wyższe od tych uzyskanych w modelu wnioskodawcy. Zastanawiające są powyższe rozbieżności, szczególnie biorąc pod uwagę, że przeżycie pacjentów w krótszych okresach obserwacji z badań były podobne do tych z modelu, który odpowiadał kolejnym liniom leczenia.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analityk Agencji w analizie wrażliwości zidentyfikował błąd ekstrakcji wartości dekrementu związanego z cukrzycą. Powodował on jednak niewielki spadek współczynnika ICUR (ok 2%) w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy. W roz. 5.2.3. niniejszej AWA podano poprawny wynik. Ponadto w zaktualizowanym modelu wnioskodawcy nie działała jedna z opcji pozwalająca na automatyczne przetestowanie jednego z parametrów zastosowanych w analizie wrażliwości, tj.: użyteczności w stanie niekontrolowanej akromegalii u pacjentów w ramieniu SSA odpowiadającej wartości początkowej. Wynikało to z zastosowania nieprawidłowej formuły. Dopiero zastosowanie formuły, z pierwotnie otrzymanego przez Agencję modelu, pozwalało na wygenerowanie prawidłowego wyniku.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analityka Agencji wyniki analizy podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę:

- zaktualizowano o dane GUS dotyczące prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w 2016 r. (w modelu odpowiadające populacji z kontrolą biochemiczną), które opublikowano w dniu 28.07.2017 r. (czyli po dacie złożenia przedmiotowego wniosku) – zmiana [ ] z RSS i 1,1% bez RSS w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy;
- zaktualizowano o dane dotyczące struktury zużycia SSA wg aktualnych komunikatów DGL z prawie połowy 2017 r. (I-V) – zmiana do [ ] z RSS i o 0,6% bez RSS w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy oraz z całego poprzedniego roku (2016 r.) – zmiana do [ ] z RSS i o 0,7% bez RSS w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy;
- poprawiono w kosztach powikłań akromegalii – zmiana do [ ] z RSS i do 0,1% bez RSS w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy.

Zastosowanie łącznie wszystkich ww. parametrów (dla podziału struktury komparatora zastosowano konserwatywne podejście dla ocenianej interwencji i wykorzystano dane z 2016 r.) powodowało wzrost wyników do [ ] z RSS i o 1,7% bez RSS w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy. W zaktualizowanej analizie podstawowej współczynnik ICUR wyniósł [ ] PLN/QALY z perspektywy NFZ i [ ] PLN/QALY z perspektywy wspólnej przy uwzględnieniu RSS oraz 3,23 mln PLN/QALY z obu rozważanych perspektyw przy nieuwzględnieniu RSS.

Cena progowa netto, przy zaktualizowanych wynikach, wyniosła: 5 856,28 PLN z perspektywy NFZ i 5 860,16 z perspektywy wspólnej.

Dodatkowo w poniżej tabeli przedstawiono wyniki zaktualizowanej analizy wrażliwości, w której przetestowano alternatywne źródło danych dla wieku (wg danych NFZ) oraz wartości SMR dla pacjentów bez kontroli biochemicznej z przedziału ufności oszacowanego w analizie wnioskodawcy. Testowane parametry nie powodowały zmiany wnioskowania w porównaniu ze zaktualizowaną analizą podstawową.

**Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej i wrażliwości wg analityka Agencji**

Parametr	Zmieniona wartość	ICUR [PLN/QALY] z RSS / bez RSS	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Analiza podstawowa – oszacowania wnioskodawcy		[ ] / 3 174 807	[ ] / 3 173 420
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z kontrolą	dane GUS z 2016 r.	[ ] / 3 208 303	[ ] / 3 206 899
Struktura zużycia komparatora (lanreotyd Autogel 120 mg : oktreatyd Lar 30 mg)	68% : 32% wg komunikatu DGL I-V.2017 r.	[ ] / 3 192 766	[ ] / 3 191 390
	70% : 30% wg komunikatu DGL I-XII.2016 r.	[ ] / 3 195 752	[ ] / 3 194 377

Koszt powikłań akromegalii	2 128,19 PLN – niekontrolowana choroba i 1 379,48 PLN – kontrolowana	[redacted] / 3 174 833	[redacted] / 3 173 443
Analiza podstawowa zaktualizowana o ww. parametry*		[redacted] / 3 229 511	[redacted] / 3 228 117
Analiza wrażliwości			
Wiek	54 lata wg danych NFZ (uwzględniono tyko pacjentów, którzy przyjmowali lanreotyd Autogel 120 mg lub oktreotyd Lar 30 mg)	[redacted] / 2 381 873	[redacted] / 2 380 880
SMR dla pacjentów bez kontroli	1,89 – dolny CI metaanalizy wnioskodawcy	[redacted] / 2 363 442	[redacted] / 2 362 459
	2,83 – górny CI metaanalizy wnioskodawcy	[redacted] / 5 896 198	[redacted] / 5 893 540

\*dla struktury zużycia komparatora wykorzystano dane z 2016 r.

Poniżej przedstawiono wyniki zaktualizowanej analizy wrażliwości wnioskodawcy. Ograniczono ją do parametrów, które powodowały zmianę wnioskowania w porównaniu ze zaktualizowaną analizą podstawową.

**Tabela 32. Wyniki zaktualizowanej analizy wrażliwości**

Testowany parametr	Testowana wartość	ICUR [PLN/QALY] z RSS / bez RSS	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Zaktualizowana analiza podstawowa		[redacted] / 3 229 511	[redacted] / 3 228 117
Odpowiedź na leczenie (wraz z przypisanym do niej SMR)	GH	[redacted] / 2 029 837	[redacted] / 2 028 947
Użyteczność stanów zdrowia (odpowiednio kontrolowana i niekontrolowana akromegalia)	[redacted] – niekontrolowana akromegalia w ramieniu SSA	[redacted] / 1 703 941	[redacted] / 1 703 206
Pacjenci uzyskujący częściową odpowiedź na leczenie nie kontynuują terapii w programie		[redacted] / 914 289	[redacted] / 913 897

W analizie wrażliwości obserwowano zmianę wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową (oceniąca technologia stawała się opłacalna), jedynie przy uwzględnieniu RSS, podczas testowania: odpowiedzi GH wraz z odpowiadającym jej SMR, niższej użyteczności u pacjentów z niekontrolowaną akromegalią w ramieniu SSA (niż w ramieniu PAS), braku kontynuacji leczenia u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie z perspektywy NFZ i wspólnej.

Warto zauważyć, że testowane założenie dotyczące niekontynuowania leczenia u pacjentów, którzy nie uzyskują kontroli biochemicznej nie jest zgodne z zapisami ocenianego programu lekowego.

## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskowana technologia lekowa jest nieopłacalna zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, bez względu na zastosowanie RSS. W ramach analizy wrażliwości testowanie tylko 3 parametrów powodowało zmianę wnioskowania z analizy podstawowej. Przy czym warto zaznaczyć, że testowane 2 z nich było oparte o założenia wnioskodawcy lub było niezgodne z ocenianym programem lekowym.

Największe ograniczenia przedstawionego modelu dotyczyły przyjętych założeń, które w kontekście braku danych długoterminowych oraz specyficznych dla ocenianego stanu leczenia są niepewne.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było „określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnych płatnika publicznego oraz pacjenta (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Signifor® (pasyreotyd) w dawce 20, 40 i 60 mg w ramach programu lekowego (część B wykazu leków refundowanych) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR w dawce  $\geq 30$  mg lub lanreotydem w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni)”.

Przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2018 do 31 grudnia 2020 roku.

W analizie rozważono dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest finansowana ze środków publicznych i zgodnie z założeniem wnioskodawcy, pacjenci z populacji docelowej są leczeni za pomocą analogów somatostatyn I generacji: oktreotydem LAR w dawce  $\geq 30$  mg lub lanreotydem w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni. W scenariuszu nowym przyjęto, że wnioskowana technologia będzie refundowana w ramach ocenianego programu lekowego i będzie finansowana w nowej grupie limitowej. Założono, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji tego preparatu wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia nim w ramach programu lekowego będą przyjmować pasyreotyd. W AWB wnioskodawcy przyjęto, że czas leczenia w programie, po którym następuje ocena odpowiedzi, to 24 tygodnie. Pacjenci, u których Signifor nie przynosi oczekiwanych korzyści terapeutycznych, wrócą na terapię SSA w monoterapii w wysokich dawkach”.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty: prawdopodobny, minimalny i maksymalny, które różniły się wielkością populacji docelowej. Przy szacowaniu populacji dla wariantu podstawowego AWB (analiza wpływu na budżet) wykorzystano dane epidemiologiczne, dla wariantu minimalnego wykorzystano polskie dane sprzedażowe, natomiast dla wariantu maksymalnego wykorzystano dane sprzedażowe z innych państw. Przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości dla wybranych parametrów i założeń.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej dla podstawowego wariantu AWB wykorzystano dane z odnalezionych publikacji naukowych, dotyczących:

- chorobowości oraz zapadalności na akromegalię (Mestron 2004, Fernandez 2009, Bex 2007, Cannavo 2010, Schneider 2008);
- odsetka pacjentów u których wykonuje się operacje (Sesmiło 2013);
- skuteczności leczenia operacyjnego (Zieliński 2004, Fuss-Chmielowska 2014, Śliwczyński 2016);
- liczby pacjentów u których stosowane są SSA (Śliwczyński 2016);
- liczby pacjentów stosując SSA w najwyższych dawkach (Lanro-Study 2015);

Odsetek pacjentów nieosiągających kontroli choroby, pomimo stosowania maksymalnych dawek SSA został określony na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Jako uzasadnienie uwzględnienia danych o niższej wiarygodności wskazano, iż wartości odnalezione w publikacjach naukowych dla tego parametru, były bardzo rozbieżne: „(...) odsetek pacjentów osiągających kontrolę biochemiczną w zakresie zarówno GH jak i IGF-1 wśród pacjentów stosujących SSA w zależności od badania to od 17% do 80%”. W AWB wnioskodawcy przyjęto, iż brak kontroli choroby wystąpi u [ ] pacjentów stosujących SSA w maksymalnych dawkach. Parametr ten był testowany w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której uwzględniono wartość [ ]

W pierwszym roku przyjętego horyzontu czasowego następuje stopniowe, równomierne włączanie pacjentów w 4 tygodniowych odstępach (czas trwania 1 cyklu). Założona liczebność populacji dla 1 roku zostaje osiągnięta

w ostatnim cyklu. W związku z powyższym, dopiero w drugim roku AWB w programie będą leczeni wszyscy pacjenci aktualnie spełniający kryteria włączenia. Założono, iż każdego kolejnego roku do PL będzie się kwalifikowała taka sama liczba nowych pacjentów. Będą oni włączani równomiernie w ciągu całego roku.

W przypadku scenariusza istniejącego, zakładającego brak refundacji PAS, strukturę rynku aktualnie stosowanych w populacji docelowej SSA oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres 05.2016–04.2017 z serwisu Ikar Pro. W AWB wnioskodawcy nie podano czy uwzględniono wszystkie dostępne dawki czy tylko LAR w dawce 120 mg lub OKRE w dawce  $\geq 30$  mg. W ramach analizy wrażliwości testowano 100% i 0% udział OKRE w ramach scenariusza istniejącego. W przypadku scenariusza nowego, zakładającego refundację PAS, przyjęto założenie, iż 100% kwalifikujących się do PL pacjentów będzie rozpoczynało terapię wnioskowaną technologią: 35% dawką 40 mg i 65% dawką 60 mg (założenie na podstawie danych podmiotu odpowiedzialnego). W przypadku leczenia dawką 60 mg w modelu AWB przyjęto, iż będzie ona stosowana od początku leczenia, bez wstępnej 12 tygodniowej terapii indukcyjnej dawką 40 mg, co należy uznać za założenie konserwatywne. Dodatkowo wskazano iż: „(...)w przypadku uwzględnienia w analizie RSS, maksymalna cena dla świadczeniodawcy za opakowanie pasyreotydu 40 mg oraz 60 mg jest taka sama (...)”. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż zadeklarowane we wniosku refundacyjnym wielkości dostaw poszczególnych dawek nie pokrywają zapotrzebowania wynikającego z oszacowań przeprowadzonych w AWB wnioskodawcy, a przedstawione deklaracje dostaw obejmują jedynie 2 lata refundacji i nie pokrywają się z przyjętym w AWB wnioskodawcy 3 letnim horyzontem czasowym.

Dane dotyczące skuteczności terapii za pomocą PAS zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, dzięki czemu określono liczebność chorych powracających do terapii SSA po niepowodzeniu PAS.

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki;
- kwalifikacja do programu lekowego;
- monitorowanie leczenia;
- podanie leków;
- działania niepożądane;
- choroby współistniejące.

Przy szacowaniu kosztów leków przyjęto ich stosowanie w 4 tygodniowych cyklach (13 cykli na rok). Koszty jednostkowe i roczne technologii lekowych, i procedur oraz ich zużycie przyjęto na podstawie wyników AE wnioskodawcy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	201 (135 - 263)*	216 (144-280)*	231 (153-297)*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	165 (111-216)*	146 (97-189)*	156 (103-201)*

\*w nawiasach podano wartości dla wariantów skrajnych (odpowiednio minimalnego i maksymalnego).

Przedstawiona w powyższej tabeli liczba pacjentów stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym odnosi się do liczby chorych leczonych w ramach programu na koniec kolejnych lat przyjętego horyzontu czasowego. Pacjenci, u których leczenie pasyreotydem nie będzie skuteczne wracają do terapii SSA. Ocena skuteczności leczenia następuje po 6 miesiącach, w związku z czym część pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku zaprzestanie leczenie pasyreotydem przed jego zakończeniem. W obliczeniach modelu AWB wnioskodawcy w scenariusz nowym do leczenia pasyreotydem włączani są wszyscy pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]			Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						



Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]			Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Koszty komparatorów	17,38	18,07	19,35	17,38	18,07	19,35
Koszty pozostałe	0,53	0,55	0,60	0,53	0,55	0,60
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>17,91</b>	<b>18,62</b>	<b>19,95</b>	<b>17,91</b>	<b>18,62</b>	<b>19,95</b>
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty komparatorów						
Koszty pozostałe	0,85	0,92	0,98	0,85	0,93	0,98
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>30,60</b>	<b>37,63</b>	<b>39,50</b>			
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty komparatorów						
Koszty pozostałe	0,33	0,37	0,38	0,32	0,38	0,38
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>12,69</b>	<b>19,01</b>	<b>19,55</b>			

Wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii lekowej związane będzie ze wzrostem wydatków z perspektywy NFZ o:

- od 12,69 do 19,55 mln PLN w wariancie bez RSS w latach 2018-2020;
- od [ ] PLN w wariancie z RSS w latach 2018-2020.

**Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa wspólna**

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS) [mln PLN]			Perspektywa wspólna (z RSS) [mln PLN]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Koszty komparatorów	17,39	18,08	19,37	17,39	18,08	19,37
Koszty pozostałe	0,54	0,56	0,59	0,54	0,56	0,59
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>17,93</b>	<b>18,64</b>	<b>19,96</b>	<b>17,93</b>	<b>18,64</b>	<b>19,96</b>
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty komparatorów						
Koszty pozostałe	0,86	0,93	0,99	0,86	0,94	0,99
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>30,61</b>	<b>37,64</b>	<b>39,51</b>			
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty komparatorów						
Koszty pozostałe	0,32	0,37	0,4	0,32	0,38	0,4
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>12,68</b>	<b>19,00</b>	<b>19,54</b>			

Wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii lekowej związane będzie ze wzrostem wydatków z perspektywy wspólnej o:

- od 12,68 do 19,54 mln PLN w wariancie bez RSS w latach 2018-2020;
- od ██████████ PLN w wariancie z RSS w latach 2018-2020.

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

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca w ramach AWB przeprowadził oszacowania liczebności populacji na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych (wariant podstawowy AWB) oraz na podstawie danych sprzedażowych (wariant minimalny i maksymalny AWB). Informacje o niższym poziomie wiarygodności (opinia ekspertów) zostały wykorzystane jedynie dla określenia 1 parametru (skuteczność terapii wysokimi dawkami SSA).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 3 letni horyzont czasowy. W modelu AWB założono równomierny wzrost liczebności populacji leczonej w ciągu całego 1 roku w związku z czym dopiero wyniki AWB z 2 i 3 przedstawiają koszty ponoszone na całą rozpatrywaną populację, w której ma być stosowany wnioskowana technologia
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założono, że wszyscy kwalifikujący się pacjenci rozpoczną terapię w 1 roku, natomiast stan równowagi zostanie osiągnięty po 1,5 roku. Jako uzasadnienie wskazano, iż dla populacji docelowej wnioskowania technologia jest lekiem nowej szansy, i wszyscy lekarze będą chcieli go zastosować u pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL. Jednocześnie należy mieć na uwadze niepewność, wynikającą z braku możliwości dokładnego przewidzenia jak będzie wyglądał koszyk leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu za kilka lat.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AKL i AE wnioskodawcy uwzględniono te same komparatory.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Zgodnie z danymi NFZ od 2013 roku do teraz LAR w dawce 120 mg lub OKRE w dawce $\geq 30$ mg były stosowane u ~2400 indywidualnych pacjentów. Uwzględniając przyjęty w AWB wnioskodawcy ██████████ współczynnik niepowodzenia leczenia wysokimi dawkami SSA populacja docelowa wynosiła ██████████ pacjentów w latach 2013-2017. W powyższych oszacowaniach nie są uwzględnione inne kryteria kwalifikacji do przedmiotowego PL, w związku z czym nie jest możliwe jednoznaczne określenie czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	We wnioskach refundacyjnych zadeklarowano niższe wielkości dostaw niż to wynika z oszacowań AWB wnioskodawcy. Dodatkowo we wnioskach refundacyjnych przedstawiono dane jedynie dla 2 lat, natomiast horyzont AWB wynosi 3 lata.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny w ramach programu lekowego – dostępny bezpłatnie dla pacjenta.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca wskazał, że oceniany lek nie spełnia zapisów ustawy o refundacji dotyczących jego włączenia do już istniejącej grupy limitowej, co zezwala na utworzenie nowej grupy limitowej. Niniejsze twierdzenie nie jest zgodne z zapisami wymagań minimalnych, które do utworzenia nowej grupy limitowej wymagają spełnienia zapisów art. 15 ust. 3 pkt. 1. (w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny/dodatkowy efekt zdrowotny).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym wariantów skrajnych.

### Ograniczenia według analizy wnioskodawcy

„Oszacowania liczebności populacji docelowej są utrudnione. Dane NFZ o liczbie pacjentów stosujących SSA i szacunki opartymi o dane NFZ opisujące sprzedaż SSA prowadzą do rozbieżnych oszacowań populacji leczonej z wykorzystaniem preparatów z tej grupy. Ze względu na zindywidualizowane podejście do pacjenta, jakiego wymaga postępowanie terapeutyczne w akromegalii oraz rozbieżne dane o efektywności SSA trudno jest wskazać ponadto, jaka część populacji leczonej SSA w wysokich dawkach to kandydaci do programu lekowego. W ocenie liczebności populacji docelowej starano się opierać na konserwatywnych założeniach, uzyskane wyniki poddane zostały ponadto dyskusji w trakcie panelu z ekspertami zajmującymi się leczeniem akromegalii. Ostatecznie, odsetek pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach, którzy w przypadku finansowania pasyreotydu ze środków publicznych włączeni będą do programu lekowego ustalono na poziomie, który wskazali eksperci zajmujący się leczeniem akromegalii. Wpływ niepewności tego parametru testowany był w analizie wrażliwości.

Brak dostatecznych danych nie pozwala uwzględnić wszystkich kryteriów wykluczenia pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego. W analizie przyjęto upraszczająco, że jedynym kryterium wyłączenia będzie brak odpowiedzi na leczenie. Założenie to prowadzi do ewentualnego przeszacowania zużycia pasyreotydu i w konsekwencji – przeszacowania wydatków inkrementalnych.

Ograniczenia, które pojawiły się w analizie ekonomicznej w związku z szacowaniem kosztów działań niepożądanych i chorób współistniejących są również ograniczeniami tej analizy.”

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca w sposób przejrzysty opisał sposób szacowania liczebności populacji docelowej. Liczebność uwzględniona w podstawowym wariancie AWB jest zgodna z informacjami otrzymanymi od ekspertów klinicznych w ramach procedowania przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

Przyjęta w AWB wnioskodawcy perspektywa i horyzont czasowy są zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Przy oszacowaniach struktury rynku uwzględnionych w AWB komparatorów uwzględniono dane sprzedażowe NFZ, jednak nie podano, czy uwzględniono wszystkie dostępne dawki czy tylko LAR w dawce 120 mg lub OKRE w dawce  $\geq 30$  mg.

Dane kosztowe, zastosowane w modelu, są zgodne z aktualnym obwieszczeniem MZ oraz zarządzeniami Prezesa NFZ (OMZ (27.06.2017), projekt OMZ (18.08.2017), NFZ 53/2017/DGL, informator o umowach, NFZ 62/2017/DSOZ i 62/2016/DSOZ).

W AWB wykorzystano wartości kosztów oszacowane w ramach AE wnioskodawcy, w związku z czym ograniczenia dotyczące parametrów kosztowych z AE wymienione w rozdz. 5.3.1 i 5.3.2 niniejszej AWA odnoszą się również do AWB.

W AWB wnioskodawcy wskazano iż „Opierając się na wnioskach analizy klinicznej, pasyreotyd jest terapią cechującą się korzystnym profilem bezpieczeństwa, wykazującą przewagę nad kontynuacją leczenia za pomocą analogów somatostatyny I generacji. Jest on lekiem „nowej szansy”, dlatego też biorąc pod uwagę jego korzyści terapeutyczne, lekarze będą chcieli kierować swoich pacjentów na terapię Signifor® w ramach proponowanego programu lekowego”, w związku z czym założono iż wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do przedmiotowego programu lekowego będą do niego włączani. Jednocześnie nie jest możliwe dokładnie przewidzenie jak w perspektywie 3 lat będzie wyglądał rynek leków na wnioskowane wskazanie w związku z czym powyższe założenie jest obciążone niepewnością.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości

Kategoria kosztów [zł]	Wynik inkrementalny [mln PLN]					
	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz podstawowy	12,69	19,01	19,55	■	■	■
Scenariusz minimalny	8,53	12,70	12,96	■	■	■
Scenariusz maksymalny	16,58	24,69	25,18	■	■	■
■ nieskuteczności SSA	7,61	11,40	11,73	■	■	■
■ nieskuteczności SSA	17,76	26,61	27,37	■	■	■
100% oktreotydu w terapii SSA	12,34	18,48	19,01	■	■	■
0% oktreotydu w terapii SSA	12,96	19,42	19,97	■	■	■
Alternatywne koszty wizyt monitorujących	12,69	19,01	19,56	■	■	■
Identyczne koszty monitorowania w i poza PL	12,57	18,82	19,36	■	■	■
40 tyg. okres oczekiwania na odpowiedź w PL	14,34	21,39	19,84	■	■	■

Wyniki z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone do oszacowań dla NFZ (różnica ~ 0,01 mln PLN), w związku z czym przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na wyniki oszacowań AWB mają zmiany związane z liczebnością populacji docelowej. Wzrost wydatków płatnika publicznego w trakcie trzech lat przyjętego horyzontu wynosił odpowiednio: 8,53-12,96 mln zł bez RSS i ■ PLN z RSS dla wariantu minimalnego (liczebność populacji oszacowana na podstawie polskich danych sprzedażowych) oraz 16,58-25,18 mln PLN bez RSS i ■ PLN z RSS dla wariantu maksymalnego (liczebność populacji oszacowana na podstawie zagranicznych danych sprzedażowych).

Wśród pozostałych badanych parametrów, największy wpływ na wyniki oszacowań miało przyjęcie alternatywnych wartości dla parametru „odsetek pacjentów nieosiągających kontroli choroby, pomimo stosowania maksymalnych dawek SSA” (w analizie podstawowej uwzględniono wartość ■ testowano wartość ■) oraz 100% udział oktreotydu w terapii SSA dla scenariusza istniejącego z RSS:

- ■ odsetek pacjentów nieosiągających kontroli choroby, pomimo stosowania maksymalnych dawek SSA - wzrost wydatków o 7,61-11,73 mln PLN bez RSS ■ PLN z RSS w latach 2018-2020;
- ■ odsetek pacjentów nieosiągających kontroli choroby, pomimo stosowania maksymalnych dawek SSA - wzrost wydatków o 17,76-27,37 mln PLN bez RSS i ■ PLN z RSS w latach 2018-2020;
- 100% udział oktreotydu w terapii SSA dla scenariusza istniejącego - wzrost wydatków o 12,34-19,01 mln PLN bez RSS i ■ PLN z RSS w latach 2018-2020.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. **Komentarz Agencji**

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w każdej z rozpatrywanych perspektyw i bez względu na zastosowanie RSS.

Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym zadeklarował dostawy niewystarczającej ilości opakowań wnioskowanego leku względem oszacowań AWB i zostały one przedstawione tylko dla 2 a nie dla 3 lat. Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności szacowania rozwoju rynku leków oraz niepewności dotyczącej liczebności populacji leczonej w kolejnych latach (brak jednoznacznych danych dotyczących nieskuteczności SSA w wysokich dawkach w populacji docelowej).

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem AR wnioskodawcy było „wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pasyreotydu (Signifor®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR w dawce  $\geq 30$  mg lub lanreotydem w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni)”.

Wnioskodawca przeprowadził AR jedynie dla wariantu wydatków oszacowanych w ramach AWB z uwzględnieniem zaproponowanego RSS. Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano: „Wariant bez RSS przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującą cenę efektywną pasyreotydu”.

Jako rozwiązanie pozwalające na uwolnienie odpowiednich środków wnioskodawca wskazał obniżenie limitu finansowania w grupie limitowej 244.0 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakozamid (część A wykazu leków refundowanych). Będzie to możliwe, dzięki założonemu wprowadzeniu do refundacji pierwszego odpowiednika generycznego po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego Vimpat, w ramach tej samej grupy limitowej. „Zgodnie z ustawą refundacyjną urzędowa cena zbytu za pierwszego odpowiednika z uwzględnieniem liczby DDD (zdefiniowana dawka dobową, *Defined Daily Dose*) w opakowaniu jednostkowym nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu za jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dodatkowo, wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika skutkuje wyznaczeniem podstawy limitu przez ten lek, a tym samym prowadzi do obniżenia limitu finansowania dla wszystkich preparatów w danej grupie limitowej”.

Oszacowane w analizie oszczędności dla NFZ wynoszą 5,25 mln PLN w 2018 roku, 5,65 mln PLN w 2019 roku i 5,98 mln PLN w 2020 roku i pozwalają one na pokrycie oszacowanych w ramach AWB dodatkowych wydatków związanych z refundacją wnioskowanej technologii lekowej.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program lekowy jest nowo utworzonym programem.

Jego zapisy są zgodne z ChPL Signifor i polskimi wytycznymi klinicznymi pod względem diagnostyki i monitorowania leczenia.

Analitycy Agencji proponują podanie definicji kontroli biochemicznej w kryteriach kwalifikacji do programu oraz dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Ponadto warto zwrócić uwagę na rozbieżności w definicjach odpowiedzi na leczenie między programem lekowym, dostępnymi dowodami naukowymi, a wytycznymi klinicznymi.

**Tabela 38. Definicje odpowiedzi na leczenie wg różnych źródeł**

Zapisy programu lekowego	Badanie PAOLA	Wytyczne kliniczne (polskie i europejskie)
a) obniżenie stężenia GH o >50% w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub do poziomu <2,5 µg/l lub b) obniżenie stężenia IGF-1 o >40% w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub normalizacja stężenia IGF-1 lub c) zmniejszenie maksymalnego wymiaru guza >25% w stosunku do maksymalnego wymiaru guza w badaniu przeprowadzonym przy kwalifikacji do programu	Biochemiczna kontrola: średni wzrost stężenia GH <2,5 µg/l i normalizacja stężenia IGF-1 (między górną i dolną granicą normy).	Celem leczenia: - biochemicznym jest normalizacja stężenia IGF-1 (istotnie kontroluje akromegalię), - losowo wybrana próbka GH <1 µg/l (skorelowany z kontrolą akromegalii). Sugeruje się utrzymanie tych samych oznaczeń prób GH i IGF-1 u tych samych pacjentów przez całe leczenie [ES 20014]. Przyjmuje się, że skuteczne leczenie farmakologiczne (kontrolujące przebieg choroby) to takie, które utrzymuje stężenie IGF-1 w normie dla płci i wieku oraz GH <1,0 µg/l [PTE 2014].

Poniżej podano uwagi do ocenianego programu lekowego według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

**Tabela 39. Uwagi do projektu programu lekowego wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję**

Ekspert kliniczny	Uwagi
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	„nie mam uwag”.
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	„brak”
Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała – Ordynator Oddziału Klinicznego Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	„brak uwag”

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd) w ocenianym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 09-10.08.2017 r. (aktualizacja 15.09.2017 r.) przy zastosowaniu słów kluczowych: Signifor lub pasiretoide.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych dla wnioskowanej technologii lekowej. W rekomendacjach podkreślano większą skuteczność pasyreotydu w porównaniu z kontynuacją leczenia długo działającymi analogami somatostatyny lub porównywalność do pegwisomantu oraz posiadanie przez lek statusu sierocego lub ultra sierocego. Ponadto zwrócono uwagę na większe ryzyko wystąpienia hiperglikemii i cukrzycy w porównaniu z komparatorami, dlatego w jednej rekomendacji zalecono obniżenie ceny leku w ramach RSS, co miałyby zrekompensować koszty leczenia tych działań niepożądanych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla wnioskowanej technologii lekowej**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>AWMSG 2016</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których operacja nie jest opcją lub nie spowodowała wyleczenia oraz którzy nie byli właściwie kontrolowani na leczeniu innym analogiem somatostatyny	Produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd) <b>jest rekomendowany</b> jako opcja terapeutyczna do stosowania w obrębie walijskiego NHS. Uznano, że lek spełnia kryteria leku ultra sierocego. Nie podano szczegółowego uzasadnienia decyzji.
<b>SMC 2015</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których operacja nie jest opcją lub nie spowodowała wyleczenia oraz którzy nie byli właściwie kontrolowani na leczeniu innym analogiem somatostatyny	Produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd) <b>został zaakceptowany</b> do stosowania w obrębie szkockiego NHS. Pasyreotyd podawany co 4 tygodnie wykazał istotną przewagę nad grupą aktywnej kontroli (obejmującej inne analogi somatostatyny podawane co miesiąc) w pierwszorzędnym punkcie końcowym jakim była kontrola biochemiczna u pacjentów z niewłaściwą kontrolą akromegalii po leczeniu analogiem somatostatyny przez co najmniej 6 miesięcy. Ponadto pasyreotyd ma status leku sierocego, dlatego zaakceptowano większą niepewność wyników z analizy ekonomicznej. Opinię wydano po ocenie pełnego wniosku w ramach procesu oceny leku ultra sierocego. Uwzględniono w niej spojrzenie pacjentów i klinicystów.
<b>ZN 2016, GVS 2015</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których operacja nie jest możliwa lub nie spowodowała wyleczenia oraz którzy nie byli właściwie kontrolowani na leczeniu innym analogiem somatostatyny	Produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd) <b>może być włączony do refundacji</b> w nowo utworzonej grupie w załączniku 1A wraz z pegwisomantem. Nie ma klinicznie istotnych różnic w charakterystyce między pasyreotydem a pegwisomantem. Pasyreotyd, podobnie jak pegwisomant, wykazał skuteczną kontrolę biochemiczną w ocenianym wskazaniu u niektórych pacjentów. Zaleca się bezpośrednią konkurencję w celu zwiększenia zrozumienia wartości terapeutycznej tych leków w stosunku do siebie.



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2015</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których operacja nie jest możliwa lub nie spowodowała wyleczenia oraz którzy nie byli właściwie kontrolowani na leczeniu innym analogiem somatostatyny	<p>Produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd) <b>jest rekomendowany</b> do włączenia na listę leków refundowanych do stosowania w aptekach i szpitalach. Proponowany poziom refundacji: 30%.</p> <p>Na zakończenie 6 miesiąca leczenia 20% pacjentów leczonych produktem Signifor w dawce 60 mg uzyskało kontrolę parametrów laboratoryjnych (GH &lt;2,5 µg/l i normalizację poziomu IGF-1). Profil bezpieczeństwa był podobny do profilu innych analogów somatostatyny, z wyjątkiem zdarzeń związanych z metabolizowaniem węglowodanów, szczególnie cukrzycy, które były częstsze i bardziej poważne w grupie ocenianej terapii.</p> <p>Rzeczywistą korzyść leku określono jako umiarkowaną. Uznano, że produkt w ocenianym wskazaniu nie dostarcza klinicznie dodatkowej wartości.</p>
<b>GB 2015</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których operacja nie jest możliwa lub nie spowodowała wyleczenia oraz którzy nie byli właściwie kontrolowani na leczeniu innym analogiem somatostatyny	<p>Produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd) <b>jest zalecany do włączenia</b> na listę leków refundowanych.</p> <p>Pasyreotyd posiada status leku sierociego. Zakres dodatkowych korzyści leku uznano za niski.</p>
<b>PBAC 2015</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których operacja nie jest możliwa lub nie spowodowała wyleczenia oraz którzy nie byli właściwie kontrolowani na leczeniu innym analogiem somatostatyny	<p>Produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd) jako II linia leczenia u pacjentów z akromegalią <b>jest rekomendowany</b> do finansowania ze środków publicznych w ramach sekcji 100 – wysokospecjalistyczny program lekowy. Zalecono zastosowanie specjalnego rozwiązania cenowego, polegającego na obniżeniu ceny, żeby zrekompensować koszty związane z leczeniem hiperglikemii i cukrzycy, związanych z leczeniem pasyreotydem.</p> <p>Uznano, że pasyreotyd wykazał wyższość pod względem skuteczności i niższość odnośnie bezpieczeństwa w porównaniu do kontynuacji leczenia długo działającymi analogami somatostatyny.</p> <p>Kryteria kliniczne przy rozpoczynaniu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- choroba musi być aktywna i</li> <li>- po wcześniejszym niepowodzeniu leczenie octreotydem Lar 30 mg lub lanreotydem ATG 120 mg co 28 dni i</li> <li>- pacjenci muszą mieć średni poziom GH &gt; 2,5 µg/l i IGF-1 &gt;1,4 x GGN.</li> </ul> <p>Kryteria kliniczne przy kontynuowaniu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- choroba musi być aktywna i</li> <li>- pacjenci muszą być aktualnie leczeni pasyreotydem 40 mg lub 60 mg i</li> <li>- leczenie należy przerwać u pacjentów leczonych radioterapią, jeżeli są dowody biochemicznej remisji (normalny IGF-1) po ≥4 tygodniowym wycofaniu pasyreotydu (8 tygodni po ostatniej dawce).</li> </ul> <p>U pacjentów leczonych radioterapią, pasyreotyd powinien być wycofywany co 2 lata w ciągu 10 lat po radioterapii w celu oceny remisji.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku w dawce 20 mg, 40 mg i 60 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria		lek nierefundowany	
Belgia		brak leku w obrocie	
Bulgaria		brak leku w obrocie	
Chorwacja		brak leku w obrocie <sup>A</sup> / lek nierefundowany <sup>B, C</sup>	
Cypr		brak leku w obrocie <sup>A</sup> / lek nierefundowany <sup>B, C</sup>	
Czechy		lek nierefundowany	
Dania		lek nierefundowany	
Estonia		brak leku w obrocie	
Finlandia	brak leku w obrocie <sup>A</sup> / 100% <sup>B, C</sup>	zgodnie z rejestracją	nie
Francja		brak leku w obrocie	
Grecja		brak leku w obrocie	
Hiszpania		brak leku w obrocie	
Holandia	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Irlandia		brak leku w obrocie	
Islandia		brak leku w obrocie	
Liechtenstein		brak leku w obrocie	
Litwa		brak leku w obrocie	
Luksemburg		brak leku w obrocie	
Łotwa		brak leku w obrocie	
Malta		brak leku w obrocie	
Niemcy	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Norwegia	100%	indywidualne zgodny dla pacjentów	nie
Portugalia		brak leku w obrocie	
Rumunia		lek nierefundowany	
Słowacja		brak leku w obrocie	
Słowenia		brak leku w obrocie <sup>A</sup> / lek nierefundowany <sup>B, C</sup>	
Szwajcaria	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Szwecja	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Węgry		lek nierefundowany	
Wielka Brytania	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Włochy		brak leku w obrocie	

<sup>A</sup> dawka 20 mg, <sup>B</sup> – dawka 40 mg, <sup>C</sup> – dawka 60 mg.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt Signifor jest finansowany w 6 lub 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) w zależności od dawki. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. We wszystkich krajach oceniana technologia lekowa jest finansowany zgodnie z rejestracją, z wyjątkiem jednego kraju, w którym zgody dla pacjenta wydawane są indywidualnie. W żadnym kraju nie są stosowane RSS. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych RSS przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, w dawce 20 mg (EAN 5909991200305), 40 mg (EAN 5909991200312) i 60 mg (EAN 5909991200336), w opakowaniach zawierających 1 fiolkę proszku + 1 ampułko-strzykawkę rozpuszczalnika w ramach programu lekowego: „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10.E22.0)”. Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego leku oraz przedstawił RSS.

Przedmiotowa technologia lekowa jest po raz pierwszy oceniana w Agencji.

### Problem zdrowotny

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH), spowodowanym najczęściej guzem przysadki. Skutkiem tego są zmiany wyglądu zewnętrznego z powiększeniem twarzoczaszki, rąk i stóp, rozrostem tkanek miękkich, kości i narządów wewnętrznych oraz wielu powikłań układowych (głównie sercowo-naczyniowych), które prowadzą do pogorszenia jakości życia i odpowiadają za zwiększoną śmiertelność u chorych nieleczonych.

Chorobowość akromegalii waha się od 40-50 do 70 przypadków na milion (dane mogą być zaniżone), zaś zapadalność wynosi 3-5/mln w skali roku (zarówno w Polsce, jak i na świecie), z jednakową częstością u obu płci. Szczyt rozpoznań przypada na 40-50 rok życia. Szacuje się, że w Polsce na akromegalię choruje ok 2000 osób.

Nieleczone osoby z akromegalią mają krótszą przewidywaną długość życia średnio o 10 lat, zaś śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i nowotworów jest u nich od 2 do 4 razy większa niż w populacji ogólnej.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator wskazał kontynuację leczenia SSA. Biorąc pod uwagę, opinie ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, dane NFZ oraz wytyczne kliniczne, komparator wybrano prawidłowo.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa PAS w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innymi SSA (tj. oktreotydem Lar  $\geq$  30mg lub lanreotydem Autogel 120 mg, które stosowano co 28 dni).

Do głównej analizy klinicznej włączono badanie PAOLA porównujące terapię PAS z innymi SSA (24 tygodnie okresu obserwacji). W badaniu wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść PAS zarówno w dawce 40 mg, jak i 60 mg w porównaniu do komparatora w odniesieniu do: odpowiedzi na leczenie wg definicji podanej w projekcie programu lekowego, kontroli biochemicznej, poziomu GH  $<2,5$   $\mu\text{g/l}$  oraz normalizacji IGF-1. Ponadto, wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść PAS 60 w porównaniu do SSA w zmianie poziomu GH oraz dla PAS 60 i PAS 40 w porównaniu do SSA w zmianie poziomu IGF-1 i w nasileniu objawów związanych z bólami głowy. Dla pozostałych punktów końcowych raportowanych w badaniu, w tym poprawy jakości życia, nie obserwowano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami.

W fazie przedłużonej badania PAOLA (28 tygodni leczenia) odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną w momencie zakończenia tej fazy w odniesieniu do wyników badania podstawowego zwiększył się z 15% do 18% w grupie PAS 40 oraz z 20% do 33% w grupie PAS 60. Warto jednak zauważyć, że w populacji leczonej przez 28 tygodni PAS 40 i PAS 60 nie wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli kontrolę w 24 tygodniu utrzymali ją (część pacjentów z brakiem kontroli w 24 tygodniu osiągnęło ją po leczeniu przez kolejne 28 tygodnie).

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu PAOLA (24 tygodnie obserwacji) wykazano różnice znamienne statystycznie na niekorzyść PAS 40 w porównaniu do SSA pod względem występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz dla obu dawek PAS w odniesieniu do SSA pod względem występowania zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią ogółem oraz biegunką. Ponadto w ramach zdarzeń niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy wykazano różnice znamienne statystycznie pod względem występowania cukrzycy i hiperglikemii na niekorzyść obu dawek PAS w porównaniu do SSA. Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych, raportowanych w badaniu nie wykazano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami. Wyniki analizy bezpieczeństwa z fazy przedłużonej ww. badania (kolejne 28 tygodni leczenia) były zgodne z wynikami

z badania podstawowego. Dodatkowo w fazie przedłużonej badania raportowano zgon u pacjenta z grupy PAS 40, który według autorów publikacji nie był związany z leczeniem.

Wyniki badań dodatkowych były zgodne z badaniem PAOLA i wskazały, że najczęstszym zdarzeniem niepożądanym ( $\geq 20\%$  pacjentów) po leczeniu PAS były: hiperglikemia, biegunka, nudności, podwyższony poziom glikozy we krwi, ból głowy. W ChPL Signifor do bardzo częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) należą, oprócz hiperglikemii, cukrzyca, biegunki, także kamica żółciowa.

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

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności PAS w porównaniu z kontynuacją leczenia SSA u pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali kontroli choroby podczas leczenia SSA (oktreotydem LAR  $\geq 30$  mg lub lanreotydem 120 mg stosowanych co 28 dni). Analizę wykonano techniką kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ oraz wspólnej w 30-letnim horyzoncie czasowym.

PAS w porównaniu do SSA był technologią nieopłacalną (skuteczniejszą, ale droższą) z obu analizowanych perspektyw, nawet przy uwzględnieniu RSS.

Według oszacowań wnioskodawcy ICUR wyniósł [redacted] PLN/QALY z RSS (3,17 mln PLN/QALY bez RSS) z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN/QALY z RSS (3,17 mln PLN/QALY bez RSS) z perspektywy wspólnej. Progowa ceny zbytu netto produktu Signifor wyniosła: 5,92 tys. PLN z perspektywy NFZ oraz 5,92 tys. PLN z perspektywy wspólnej.

Według oszacowań analityka Agencji (po aktualizacji danych i poprawieniu odnalezionych błędów) ICUR wyniósł [redacted] PLN/QALY z RSS (3,23 mln PLN/QALY bez RSS) z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN/QALY z RSS (3,23 mln PLN/QALY bez RSS) z perspektywy wspólnej. Progowa ceny zbytu netto produktu Signifor wyniosła: 5,86 tys. PLN z perspektywy NFZ oraz 5,86 tys. PLN z perspektywy wspólnej.

Głównym ograniczeniem modelu wnioskodawcy był brak danych długookresowych dotyczących efektywności klinicznej ocenianej technologii lekowej oraz przyjęte założenia (np. dotyczące utrzymywania się efektów przez cały okres leczenia czy różnic w użytecznościach między pacjentami z kontrolą, a tymi bez kontroli), które wpływały na niepewność uzyskanych wyników.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na budżet refundacji terapii Signiforem (pasyreotyd) w dawce 20 mg, 40 mg i 60 mg finansowanego w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0)” w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR w dawce  $\geq 30$  mg lub lanreotydem w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni). Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjent). Uwzględniono 3 letni horyzont czasowy obejmujący lata 2018-2020.

Objęcie refundacją leku Signifor spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o 12,69 mln PLN, 19,01 mln PLN i 19,55 mln PLN w kolejnych latach analizy bez uwzględnienia RSS oraz o odpowiednio [redacted] PLN przy uwzględnieniu RSS. Zgodnie z analizą scenariuszy skrajnych koszty te powinny mieścić się odpowiednio w zakresie 8,53-12,69 mln PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS dla wariantu minimalnego oraz w zakresie 16,58-25,18 mln PLN bez RSS [redacted] z RSS dla wariantu maksymalnego. Wyniki z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone do oszacowań dla NFZ (różnica  $\sim 0,01$  mln PLN).

Podstawowe ograniczenia analizy dotyczą niepewności szacowania rozwoju rynku leków oraz niepewność dotycząca liczebności populacji leczonej w kolejnych latach (brak jednoznacznych danych dotyczących nieskuteczności SSA w wysokich dawkach w populacji docelowej).

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

Analitycy Agencji proponują podanie definicji kontroli biochemicznej w kryteriach kwalifikacji do programu oraz dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, nie złożyli uwag do ocenianego programu lekowego.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych (walijską, szkocką, holenderską, francuską, niemiecką i australijską) dotyczących ocenianej technologii lekowej. Wszystkie z nich były pozytywne, z powodu większej skuteczności PAS w porównaniu z kontynuacją leczenia SSA lub jego porównywalności do pegwisomantu oraz statusu sierocego lub ultra sierocego. W jednej z rekomendacji (australijskiej) zwrócono uwagę na większe ryzyko

wystąpienia hiperglikemii i cukrzycy w porównaniu z komparatorami, w związku z czym zalecono obniżenie ceny leku w ramach RSS, co miałyby zrekompensować koszty leczenia tych działań niepożądanych.

**Uwagi dodatkowe**

Nie dotyczy.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji ( <b>§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia</b> ). W analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy nie podano współczynników zapadalności odnoszących się do populacji polskiej ani informacji, że ich nie odnaleziono.	TAK	brak
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera prawidłowego opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu ( <b>§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia</b> ). Przedstawiony w analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy diagram PRISMA zawiera błędy, tj.: liczba publikacji zakwalifikowanych do analizy na podstawie pełnych tekstów oraz liczba publikacji wykluczonych na podstawie pełnych tekstów nie zgadza się z pozostałymi liczbami publikacji. Ponadto w analizie nie podano wszystkich, innych źródeł danych, w wyniku których odnaleziono 1330 publikacji (z przedstawionych w analizie innych źródeł danych wynika, że odnaleziono ich 1227).	TAK	brak
Podstawowa analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia tabelarycznego wszystkich wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4 Rozporządzenia ( <b>§ 5 ust. 2 pkt. 5 Rozporządzenia</b> ). W analizie ekonomicznej (ani w analizie wpływu na budżet, do której się odwołuje) w ramach szacowania kosztu monitorowania leczenia w programie lekowym nie uwzględniono wszystkich badań wskazanych w ocenianym programie lekowym (tj. oznaczania poziomu magnezu i potasu według wskazań klinicznych oraz oceny wyrównania czynności nadnerczy i tarczycy co 6 miesięcy), ani nie uzasadniono pominięcia tych badań.	TAK	Uzupełniono informacje lub podano uzasadnienie dla ich pominięcia.
Podstawowa analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1–4 Rozporządzenia, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii ( <b>§ 5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia</b> ). Model ekonomiczny nie umożliwia prześledzenia sposobu szacowania wszystkich danych wejściowych, np. rocznego kosztu cukrzycy, kosztu monitorowania w programie lekowym czy użyteczności bazowej (na początku badania).	NIE	Uzupełniony model pozwalał na prześledzenie szacowania większości danych wejściowych, z wyjątkiem użyteczności, dla której wnioskodawca podał następujące uzasadnienie „użyteczność bazowa (na początku badania) jest natomiast parametrem oryginalnym adaptowanego modelu, analogicznie jak parametry użyteczności u pacjentów uzyskujących/nieuzyskujących kontroli w trakcie leczenia.”
Do przeglądu użyteczności związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych terapii akromegalii nie zastosowano przepisów <b>§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia</b> ( <b>§ 5 ust. 12 Rozporządzenia</b> ).	TAK	Brak komentarza
W analizie ekonomicznej nie wskazano danych bibliograficznych dla wszystkich, odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego ( <b>§ 8 ust. 1 Rozporządzenia</b> ).	TAK	Brak komentarza
Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 Rozporządzenia, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu ( <b>§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia</b> ). W analizie nie	TAK	brak



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
uzasadniono dlaczego do szacowania rozpowszechnienia akromegalii nie wzięto pod uwagę danych z publikacji Schneider 2008 (jedna z publikacji, odnalezionych w wyniku przeszukania badań, w których raportowano dane na temat rozpowszechnienia i zapadalności na akromegalię). W analizie wrażliwości nie podano założeń (lub źródeł danych) dla wartości testowanej w wariancie A4		
Analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 Rozporządzenia (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia). Model finansowy nie umożliwia prześledzenia sposobu szacowania wszystkich danych wejściowych, np. rocznych kosztów monitorowania leczenia, ani nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	TAK	brak
Pomimo że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia)	NIE	Argumentacja wnioskodawcy nie jest zgodna z zapisami wymagań minimalnych, które do utworzenia nowej grupy limitowej wymagają spełnienia zapisów art. 15 ust. 3 pkt. 1. (w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny/dodatkowy efekt zdrowotny).

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

### Analiza problemu decyzyjnego:

- Przeprowadzono analizy w podgrupach pacjentów: w analizie skuteczności podano dane dla grup pacjentów o różnych wejściowych poziomach wyjściowych GH (2,5-10 µg/l i >10µg/l) oraz różnych wejściowych poziomach FPG (≤100 mg/dl i >100 mg/dl).

### Analiza kliniczna:

- Działania i zdarzenia niepożądane interwencji zostały podane w analizie wnioskodawcy bez rozróżnienia jednych od drugich.

### Analiza ekonomiczna:

- Nie przedstawiono uzasadnienia ceny, pomimo że akromegalia jest chorobą rzadką.
- Nie każde założenie modelu zostało przetestowane w analizie wrażliwości, np. utrzymywanie się kontroli biochemicznej i odpowiedzi na leczenie tylko przez pewien czas.

### Analiza wpływu na budżet:

- Wyszukiwanie publikacji przeprowadzono w sposób niesystematyczny w związku z czym nie przedstawiono: kryteriów wyboru źródeł danych, zalety i wady wykorzystanych źródeł oraz kryteriów doboru danych i metody ich analizowania.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Gadelha 2014	Gadelha MR., Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial, <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2014 Nov;2(11):875-84. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70169-X. Epub 2014 Sep 24.
Gadelha 2015	Gadelha MR., Management of pasireotide-induced hyperglycaemia with proactive monitoring and early intervention: key learnings from the phase III, 24-week PAOLA study, <i>Endocrine Abstracts</i> (2015) 37 GP19.09 DOI:10.1530/endoabs.37.GP.19.09
Colao 2015	Colao AM., Pasireotide long-acting release maintains biochemical control in patients with acromegaly: results from the extension of randomised, Phase III, PAOLA study, <i>Endocrine Abstracts</i> (2015) 37 EP810 DOI:10.1530/endoabs.37.EP810
Bronstein 2016	Bronstein MD., Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study Bronstein et al. <i>BMC Endocrine Disorders</i> (2016) 16:16
Colao 2014	COLAO A., Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , March 2014, 99(3):791–799
Fleseriu 2016	Fleseriu M., Safety and tolerability of pasireotide long-acting release in acromegaly—results from the acromegaly, open-label, multicenter, safety monitoring program for treating patients who have a need to receive medical therapy (ACCESS) study <i>Endocrine</i> (2017) 55:247–255

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

PTE 2014	Bolanowski M., Akromegalia — nowe spojrzenie na pacjenta. Polskie propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii w świetle aktualnych doniesień, <i>Endokrynologia Polska Tom/Volume 65; Zeszyt edukacyjny I/Education supplement I/2014</i>
ES 2014	Katznelson L., Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , November 2014, 99(11):3933–3951
ACG 2015	Giustina A., A consensus on the medical treatment of acromegaly, <i>Nat. Rev. Endocrinol.</i> 10, 243–248 (2014)
AAEC 2011	Katznelson L., American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly – 2011 Update, <i>Endocr Pract.</i> 2011 Jul-Aug;17 Suppl 4:1-44
SEEN 2013	Cordido F., Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly, <i>Endocrinol Nutr.</i> 2013;60(8):457.e1–457.e15
FPC FES 2009	Chanson P., French consensus on the management of acromegaly, <i>Annales d'Endocrinologie</i> 70 (2009) 92–106
Prescrire 2015	Pasireotide (SIGNIFOR) in acromegaly. After treatment failure: better than pegvisomant, <i>Prescrire Int.</i> 2016 Feb;25(168):38-9,
AWMSG 2016	Pasireotide (as pamoate) (Signifor®) 20 mg, 40 mg, 60 mg powder and solvent for suspension for injection. Final Appraisal Recommendation Advice No: 1316 – May 2016,
SMC 2015	pasireotide (as pamoate), 20mg, 40mg 60mg powder and solvent for suspension for injection (Signifor®) SMC No. (1048/15), 08 May 2015 (Issued 07 August 2015)
ZN 2016	Overzicht financiële effecten rapporten Zorginstituut, 2 maart 2016
GVS 2015	GVS beoordeling pasireotide (Signifor®), RenK4-3186861, 8 juni 2015
HAS 2015	Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion, SIGNIFOR (pasireotide), somatostatin analogue, April 2015
GB 2015	Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pasireotid (neues Anwendungsgebiet) Bundesministerium für Gesundheit, Vom 18. Juni 2015
PBAC 2015	PASIREOTIDE, long-acting release intramuscular injection, 20mg, 40mg, 60mg, Signifor® LAR, Novartis. Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting

### Pozostałe publikacje

ChPL Signifor	Charakterystyka Produktu Leczniczego Signifor (24.04.2012)
Szczeklik 2016	Gajewski P (red.), <i>Interna Szczeklika 2016, Medycyna Praktyczna, Kraków 2016 s. 1247-1251</i>

- Zgliczyński 2011 Zgliczyński W (red.), Wielka Interna Endokrynologia cz. I, Medical Tribune Polska, Warszawa 2011 s. 74-79
- Bolanowski 2014 Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W, i in., Akromegalia — nowe spojrzenie na pacjenta. Polskie propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii w świetle aktualnych doniesień, Endokrynologia Polska 2014, vol. 65 (4), s. 326-331.
- EPAR [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - All Authorised presentations/human/002052/WC500128057.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002052/WC500128057.pdf)
- EMA 2014 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/002052/WC500179070.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002052/WC500179070.pdf)
- SRP 158/2013 Stanowisko Rady Przejrzystości [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/148/SRP/U\\_22\\_381\\_130805\\_stanowisko\\_158\\_Signifor\\_chCushinga\\_5909990958238.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/148/SRP/U_22_381_130805_stanowisko_158_Signifor_chCushinga_5909990958238.pdf)
- SRP 159/2013 Stanowisko Rady Przejrzystości [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/148/SRP/U\\_22\\_382\\_130805\\_stanowisko\\_159\\_Signifor\\_chCushinga\\_5909990958276.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/148/SRP/U_22_382_130805_stanowisko_159_Signifor_chCushinga_5909990958276.pdf)
- SRP 160/2013 Stanowisko Rady Przejrzystości [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/148/SRP/U\\_22\\_383\\_130805\\_stanowisko\\_160\\_Signifor\\_chCushinga\\_5909990958337.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/148/SRP/U_22_383_130805_stanowisko_160_Signifor_chCushinga_5909990958337.pdf)
- REK 99/2013 Rekomendacja Prezesa [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/148/REK/RP\\_99\\_2013\\_signifor.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/148/REK/RP_99_2013_signifor.pdf)
- FDA 2015 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between October - December 2015
- PRAC 2013 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the 13-16 May 2013 meeting
- Orlewska 2015 Orlewska E., Dosage and costs of lanreotide Autogel 120 mg administered as part of routine acromegaly care in Poland - two years of data from Lanro-Study, Endokrynol Pol. 2015;66(2):142-8.
- Sullivan 2006 Sullivan PW., Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States, Med Decis Making. 2006 ; 26(4): 410–420
- Wu 2010 Wu TE., The role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in the mortality of patients with acromegaly after trans-sphenoidal surgery, Growth Horm IGF Res. 2010 Dec;20(6):411-5
- Arosio 2012 Arosio M., Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey, Eur J Endocrinol. 2012 Aug;167(2):189-98
- Jaworski 2012 Jaworski R, Jankowska EA, Ponikowski P, i in. Costs of management of patients with coronary artery disease in Poland: the multicenter RECENT study. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2012;am; 122(12):599–607
- Dantas 2013 Dantas RAE, Passos KE, Porto LB, i in. Physical activities in daily life and functional capacity compared to disease activity control in acromegalic patients: impact in self-reported quality of life. Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia. 2013;u; 57(7):550–557
- Akkoyunlu 2013 Akkoyunlu ME, Ilhan MM, Bayram M, i in. Does hormonal control obviate positive airway pressure therapy in acromegaly with sleep-disordered breathing? Respiratory Medicine. 2013;dd; 107(11):1803–1809
- Davi' 2008 Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, i in. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2008;dm; 159(5):533–540
- Terzolo 1995 Terzolo M, Avonto L, Matrella C, i in. Doppler echocardiographic patterns in patients with acromegaly. Journal of Endocrinological Investigation. 1995;dw; 18(8):613–620.
- Hahl 2015 Hahl J, Kurki S, Miettinen T, i in. Cost-Effectiveness of Pasireotide Long-Acting in a Treatment of Acromegaly in Finland. Economic Evaluation Based on Finnish Auria Biobank Data on Health Care Resource Utilization. Value in Health. 2015;bf; 18(7):A609
- Mestron 2004 Mestron A, Webb SM, Astorga R, i in. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2004;s; 151(4):439–446
- Fernandez 2009 Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clinical Endocrinology. 2010;t; 72(3):377–382
- Bex 2007 Bex M, Abs R, T'Sjoen G, i in. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the «real-life» outcome in 418 acromegalic subjects. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2007;p; 157(4):399–409
- Cannavo 2010 Cannavo S, Ferrau F, Ragonese M, i in. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2010;q; 163(4):509–513

- 
- Schneider 2008 Schneider HJ, Sievers C, Saller B, i in. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clinical Endocrinology*. 2008;al; 69(3):432–435
- Sesmiło 2013 Sesmiło G, Gaztambide S, Venegas E, i in. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary*. 2013;r; 16(1):115–121.
- Zieliński 2004 Zieliński G. Skuteczność leczenia gruczolaków przysadki mózgowej przebiegających z objawami akromegalii. *Endokrynologia Polska*. 2004;c; 55(1):4–11.
- Fuss-Chmielewska 2014 Fuss-Chmielewska J, Rosiak A, Pisarek H, i in. Biochemiczna ocena skuteczności leczenia pacjentów z akromegalią. *Folia Medica Lodziensia*. 2014;ag; 41(2):181–194.
- Śliwczyński 2016 Śliwczynski A, Brzozowska M, Labenda A, i in. Real-World Comorbidities, Treatment Pattern and Cost of Patients with Acromegaly in Poland Based on Retrospective Analysis Of Administrative Claims Data. *Value in Health*. 2016;k; 19(7):A682–A683

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego Pasyreotyd (signifor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny. Wersja 2.00, [REDACTED], Kraków – luty 2017;
- Zał. 2. Analiza kliniczna Pasyreotyd (signifor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, Wersja 2.00, [REDACTED], Kraków – luty 2017;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna Pasyreotyd (Signifor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, Wersja 2.00, [REDACTED], Kraków – marzec 2017;
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet Pasyreotyd (Signifor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, Wersja 2.00, [REDACTED], Kraków – kwiecień 2017;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna Pasyreotyd (Signifor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, Wersja 2.00, [REDACTED], Kraków – kwiecień 2017.