



Rekomendacja nr 58/2017

z dnia 5 października 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania
zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg (1 fiolka proszku + 1 amp.-strzyk.
rozp.); Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do
sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg (1 fiolka proszku + 1
amp.-strzyk. rozp.); Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik
do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 60 mg (1 fiolka proszku
+ 1 amp.-strzyk. rozp.), w ramach programu lekowego: leczenie
akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0)**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego: leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0), **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje refundacyjne wskazują na zasadność finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych.

Należy zaznaczyć, że wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnoszą się do finansowania technologii, ale wskazują również na umiarkowaną lub niską korzyść kliniczną wynikającą z jej stosowania.



Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z analogami somatostatyny przeprowadzona na podstawie dostępnych dowodów naukowych wskazała różnice istotne statystycznie na korzyść pasyreotydu w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie zgodnie z definicją określoną w ocenianym programie lekowym oraz kontrolę biochemiczną, wartości poziomu GH <2,5 µg/l oraz normalizacji IGF-1.

Przeprowadzona na podstawie dostępnych danych ocena bezpieczeństwa wykazała istotne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią w grupie pacjentów leczonych pasyreotydem (zarówno w dawce 40 mg jak i 60 mg) w porównaniu do grupy leczonej analogami somatostatyny oraz niektórych zdarzeń niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy w odniesieniu do wystąpienia cukrzycy, hiperglikemii i rozpoczęcia leczenia przeciwcukrzycowego.

Należy mieć jednak na uwadze ograniczoną ilość dostępnych dowodów naukowych oraz oparcie wnioskowania o skuteczności o wyniki dla zastępczego punktu końcowego w postaci kontroli biochemicznej - pomiaru poziomu GH i IGF-1. Ponadto, brak jest danych długookresowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii.

Wnioskowana technologia lekowa jest nieopłacalna zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej, bez względu na zastosowanie instrumentu podziału ryzyka. Podstawowym ograniczeniem analizy jest ekstrapolowanie dostępnych wyników na 30 letni horyzont czasowy z powodu braku dostępnych danych długookresowych. Aczkolwiek Prezes Agencji, z uwagi na przyznanie pasyreotydu statusu leku sierocznego, uważa za akceptowalną większą niepewność wyników analizy ekonomicznej.

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, a główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności szacowania rozwoju rynku leków oraz niepewności dotyczącej liczebności populacji docelowej.

Z uwagi na brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii, niepewność wynikającą z oszacowań populacji oraz istotnie większe ryzyko wystąpienia hiperglikemii i cukrzycy w porównaniu z komparatorami, wskazane wydaje się pogłębienie instrumentu podziału ryzyka zgodnie z uwagami zawartymi w niniejszej rekomendacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego: leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0).

Proponowana cena zbytu netto wynosi odpowiednio:

- dawka 20 mg - [redacted];
- dawek 40 mg i 60 mg - [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH - ang. growth hormone), spowodowanym najczęściej guzem przysadki. Skutkiem tego są zmiany wyglądu zewnętrznego z powiększeniem twaroczaszki, 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.

Klasyfikacja ICD-10 E22.0 obejmuje akromegalię i gigantyzm przysadkowy.

Częstość występowania akromegalii waha się od 40-50 do 70 przypadków na milion. Jednak z uwagi na niemal wyłączną przyczynę akromegalii - gruczolaki przysadki wydzielające somatotropinę, których częstość szacuje się na 200-1000/mln - rzeczywista częstość występowania akromegalii może sięgać nawet 130/mln.

Szacuje się, że w Polsce chorych na akromegalię jest około 2000 osób. Zachorowalność wynosi 3-5/mln w skali roku. Szczyt rozpoznań przypada na 40-50 rok życia.

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 – ang. 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.

Alternatywna technologia medyczna

W świetle rekomendacji klinicznych oraz opinii eksperckich aktualny standard leczenia w leczeniu akromegalii u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia oraz którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej po ≥ 6 miesiącach leczenia analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu (oraz którzy spełniają inne kryteria włączenia/wyłączenia do ocenianego programu lekowego) stanowią analogi somatostatyny: oktreotyd i lanreotyd. Na stosowanie analogów somatostatyny zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia akromegalii wskazywały wszystkie z odnalezionych wytycznych.

W przypadku niepowodzenia leczenia chirurgicznego i/lub terapii analogami somatostatyny wytyczne kliniczne zalecają dołączenie do analogów somatostatyny agonisty dopaminy (kabergoliny) bądź innego analogu GH (pegwisomantu).

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. Zdrow. 2017 poz.87), obecnie ze środków publicznych w Polsce finansowany jest lanreotyd, oktreotyd i bromokryptyna nie wskazywana w opiniach eksperckich. Wnioskodawca wykluczając bromokryptynę powołał się m. in. na wytyczne kliniczne, wskazując na niską skuteczność bromokryptyny. Zarówno pegwisomant, jak i kabergolina są w Polsce w przedmiotowym wskazaniu nierefundowane.

Aktualnie refundowaną i zalecaną w polskich wytycznych technologią medyczną jest także radioterapia. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi stanowi ostatnią linię leczenia w przypadku

niepowodzenia zarówno leczenia chirurgicznego, jak i farmakologicznego. Jak wskazano w wytycznych PTE 2014 na wyniki radioterapii czeka się ok 10 lat.

Wnioskodawca, jako technologie alternatywne wskazał, analogi somatostatyny: lanreotydu i oktreotydu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pasyreotydu (produkt leczniczy Signifor) jest 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 (czterema z pięciu).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Signifor zarejestrowano do:

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

Wnioskowane wskazanie dotyczy pierwszego z powyższych wskazań: leczenia 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 zgodnego z programem lekowym „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0)”, przy czym zarejestrowane wskazanie jest szersze niż wnioskowane.

Signifor posiada status leku sierocego m. in. we wskazaniu akromegalia.

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0)” obejmują dorosłych pacjentów z akromegalią rozpoznaną na podstawie powszechnie przyjętych kryteriów klinicznych i biochemicznych:

1. 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-cio miesięcznym okresie leczenia uzupełniającego analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu tj. oktreotydem w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni; i którzy nie są kandydatami do ponownego leczenia operacyjnego (ponowna operacja w opinii specjalisty neurochirurga nie poprawi kontroli choroby lub leczenie chirurgiczne nie jest możliwe);
2. 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-cio miesięcznym okresie leczenia analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu tj. oktreotydem w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu (PAS) w porównaniu z:

- innymi analogami somatostatyny (lanreotydem i oktreotydem) u pacjentów z niewystarczającą kontrolą akromegalii (po uprzednim leczeniu analogami somatostatyny) przeprowadzono z wykorzystaniem badania:
 - PAOLA - randomizowanego badania klinicznego z hipotezą: *superiority*; okresem obserwacji: 24 tygodnie; populacją: 198 (PAS 40: 65 i PAS 60: 65 osób; SSA¹: 68); (SSA: oktreotyld 30 mg co 28 dni lub lanreotyld 120 mg co 28 dn)i; z wysoką oceną błędu systematycznego w zakresie wykonania i detekcji, w zakresie pozostałych 5 rodzajów błędu - niską; kontynuacja badania PAOLA (*extension study*) 28 tygodni; populacja: 173 (PAS 40: 57, PAS 60: 54, crossover: 62);
- oktreotydu u pacjentów, u których dokonano zmiany leczenia (cross-over) z oktreotydu na pasyreotyld z wykorzystaniem badania:
 - *Bronstein 2016* - przedłużonej fazy badania Colao 2014 randomizowane badanie III fazy; z populacją: 119 osób (PAS: 81, OCT: 38) okresem obserwacji: 12 miesięcy; którego wiarygodność oceniono wg skali NICE na 6/8 pkt.

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono wieloośrodkowe badanie:

- ACCESS - otwarte, niekontrolowane, jednoramienne badanie prospektywne; którego wiarygodność oceniono wg skali NICE na 6/8 pkt; ze średnim czasem uczestnictwa pacjentów w badaniu 37,6 tygodni i populacją pacjentów liczącą 44 osoby.

Skuteczność

Analiza podstawowa

Na korzyść pasyreotydu w porównaniu z komparatorem SSA (oktreotyld 30 mg co 28 dni lub lanreotyld 120 mg co 28 dni) wykazano różnice istotne statystycznie:

- zarówno dla dawki 40 mg, jak i 60 mg:
 - ponad dwukrotnie wyższe (dla obu dawek) prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg definicji zgodnej z przedstawioną w projekcie programu lekowego:
 - PAS 40 - RR²= [] (95% CI: []);
 - PAS 60 - RR= [] (95% CI: []);
 - blisko 22- i 28-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia kontroli biochemicznej:
 - PAS 40 - RR= 21,95 (95% CI: [1,31; 367,19]);
 - PAS 60 - RR= 28,23 (95% CI: [1,71; 465,32]);
 - ponad dwu- i trzykrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania średniego stężenia GH <2,5 µg/l :
 - PAS 40 - RR= 2,67 (95% CI: [1,34; 5,34]);
 - PAS 60 - RR= 3,25 (95% CI: [1,67; 6,36]);
 - około 35-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia normalizacji IGF-1:
 - PAS 40 - RR= 34,50 (95% CI: [2,11; 563,48]);
 - PAS 60 - RR= 36,59 (95% CI: [2,25; 596,21]);
 - mniejsza średnia procentowa zmiana poziomu IGF-1 [%] w grupie badanej:
 - PAS 40 - MD³= -20,80 (95% CI: [-31,98; -9,62]);

¹ analog somatostatyny (Somatostatin Analog);

² ryzyko względne (relative risk);

³ różnica średnich (mean difference);

- PAS 60 - MD= -31,40 (95% CI: [-42,28; -20,52]);
- mniejsze nasilenie objawów związanych z bólami głowy w grupie badanej:
 - PAS 40 - MD= -0,70 (95% CI: [-1,15; -0,25]);
 - PAS 60 - MD= -0,50 (95% CI: [-0,95; -0,05]);
- dla dawki 60 mg w zakresie:
 - ponad sześciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia średniego stężenia GH <1 µg/l było: RR= 6,28 (95% CI: [1,46; 26,97]);
 - mniejsza średnia procentowa zmiana poziomu GH [%] w grupie badanej: MD= -47,70 (95% CI: [-69,36; -26,04]);
- dla dawki 40 mg w zakresie:
 - ponad dwunastokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia wielkości guza >25%: RR= 12,55 (95% CI: [1,68; 93,83]).

Nie wykazano różnic znamiennej statystycznie pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących pasyreotydy a grupą SSA:

- zarówno w dawce 40 mg, jak i 60 mg w odniesieniu do:
 - poprawy AcroQoL⁴ [%]
 - nasilenia objawów związanych z: bólami kostno-stawowymi, parestezjami, poceniem się; zmęczeniem;
- w dawce 40 mg w zakresie:
 - średniego stężenia GH <1 µg/l;
 - średniej procentowej zmiany poziomu GH [%];
- w dawce 60 mg w zakresie:
 - zmniejszenia wielkości guza >25%.

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 osiągnęła ją po leczeniu przez kolejne 28 tygodnie).

Analiza dodatkowa – faza przedłużona

W porównaniu do wartości wstępnych, po 26 i 52 tyg. leczenia:

- kontrolę biochemiczną osiągnęło odpowiednio 21% i 17% pacjentów;
- poziom GH < 2,5 µg/l odpowiednio 43% i 44% pacjentów;
- normalizację stężenia IGF-1 odpowiednio 31% i 27% pacjentów.

Wyniki dotyczące punktu opisującego redukcję guza o $\geq 20\%$ zostały opracowane dla zmniejszonej grupy pacjentów, tj. 46 osób, z czego u 54% w 52 tygodniu leczenia odnotowano powyższą zmianę.

W odniesieniu do punktów opisujących nasilenie objawów akromegalii (zmiana wielkości guza, nasilenie objawów, jakość życia) 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.

Bezpieczeństwo

Różnice istotne statystycznie na niekorzyść pasyreotydu w porównaniu do SSA raportowano:

- zarówno w dawce 40 mg, jak i 60 mg, które wskazały:

⁴ Kwestionariusz oceniający jakość życia u pacjentów z akromegalią (Acromegaly Quality of Life Questionnaire); skala kwestionariusza przyjmuje wyniki od 0-100, gdzie 0 oznacza najgorszy wynik a 100 najlepszy; wyższy wynik w skali AcroQoL oznacza lepszą jakość życia;

- dwukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią:
 - PAS 40 RR= 2,20 (95% CI: [1,47; 3,3]);
 - PAS 60 RR= 2,02 (95% CI: [1,33; 3,07]);
- ponad dwu- i trzykrotnie wyższe zależnie od dawki ryzyko wystąpienia biegunki:
 - PAS 40 RR= 3,49 (95% CI: [1,01; 12,11]);
 - PAS 60 RR= 4,26 (95% CI: [1,26; 14,38]);
- zdarzeń niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy:
 - blisko 3-krotnie i ponad trzykrotnie większe ryzyko wystąpienia cukrzycy:
 - PAS 40 RR= 2,72 (95% CI: [1,03; 7,20]);
 - PAS 60 RR= 3,41 (95% CI: [1,33; 8,74]);
 - ponad dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia hiperglikemii:
 - PAS 40 RR= 2,44 (95% CI: [1,21; 4,92]);
 - PAS 60 RR= 2,25 (95% CI: [1,10; 4,59]);
 - ponad sześciokrotnie wyższe ryzyko rozpoczęcia leczenia przeciwcukrzycowego:
 - PAS 40 RR= 6,29 (95% CI: [2,31; 17,10])
 - PAS 60 RR= 6,39 (95% CI: [2,35; 17,36]);
- w dawce 40 mg dla:
 - wyższe o 24% ryzyko zdarzeń niepożądanych: PAS 40 RR= 1,24 (95% CI: [1,06; 1,45]).

Brak różnic istotnych statystycznie dla porównania pasyreotydu z SSA raportowano:

- dla dawki 40 mg, jak i 60 mg w zakresie:
 - poważnych zdarzeń niepożądanych;
 - przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - anemii;
 - bólu brzucha;
 - bólu głowy;
 - kamicy żółciowej;
 - łysienia;
 - nudności;
 - zapalenia nosogardzieli;
 - zawrotów głowy;
 - zdarzeń niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy:
 - hipoglikemii;
 - niewłaściwej tolerancji glukozy;
 - podwyższonego poziomu glukozy;
- dla dawki 40 mg (dla 60 mg nie raportowano zdarzenia) w zakresie:
 - bloku przedsionkowo-komorowego I°;
- dla dawki 60 mg w zakresie:
 - zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W fazie przedłużonej 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 (m.in. hiperglikemia (4 pacjentów), kamica żółciowa i cukrzyca (odpowiednio po 1 pacjencie), zgon, który nie był związany z leczeniem).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

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.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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.

Najczęściej zgłaszanym nieprawidłowym wynikiem badań laboratoryjnych było zwiększone stężenie glukozy na czczo. Pasyreotyd nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Podczas leczenia produktem Signifor należy przerwać karmienie piersią.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie dawka pasyreotydu może zostać zmniejszona o 20 mg lub preparat powinien zostać odstawiony.

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

Komunikat Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków FDA z 2015 r. dotyczy sygnałów o zagrożeniach oraz nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (FAERS) i mówi o ryzyku wystąpienia zapalenia wyrostka robaczkowego w przypadku stosowania analogów somatostatyny, w tym pasyreotydu (Signifor, Signifor LAR).

W Prescrire 2015 podkreślono, że pomimo braku bezpośrednich komparatorów, pasyreotyd wydaje się mieć korzystniejszy bilans ryzyka i korzyści niż pegwisomant (stosowany 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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- nie uwzględniono leczenia radioterapią, która jest w Polsce refundowaną technologią medyczną i zalecaną w polskich wytycznych;
- nie wyszczególniono wyników badań dla dawki 20 mg, która może być stosowana u pacjentów zmniejszających dawkę PAS w przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie, natomiast jest ona przedmiotem wniosku refundacyjnego;
- głównym, choć zalecanym przez wytyczne, punktem końcowym badań jest surogatowy, zastępczy punkt końcowy - kontrola biochemiczna (pomiar laboratoryjne poziomu GH i IGF-1); według wnioskodawcy parametr ten jest powszechnie stosowany do oceny odpowiedzi na leczenie i pomiaru aktywności choroby, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rutynowej praktyce klinicznej;
- zaślepieniu w badaniu PAOLA podlegały jedynie ramiona PAS, co rodzi ryzyko wystąpienia błędów wykonania i detekcji;
- dane dotyczące zmiany wielkości guza w badaniu PAOLA zostały przedstawione dla mniejszych grup pacjentów niż te przydzielone losowo do badania;

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- szerokie przedziały ufności dla wyników niektórych punktów końcowych, potwierdzające niepewność oszacowań;
- populacja badania ACCESS uwzględnionego w dodatkowej analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy jest szersza niż populacja wnioskowana, a pacjenci włączeni do badania nie musieli być uprzednio leczeni farmakologicznie.
- brak publikacji pełnotekstowej dla przedłużonej fazy badania PAOLA, co stwarza ryzyko wystąpienia błędów raportowania;
- brak jest badań długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej, co jest istotne biorąc pod uwagę różnice w przeżywalności pacjentów z tym schorzeniem względem populacji ogólnej;

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. Progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny

koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

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

Ocenę ekonomiczną wykonano z zastosowaniem analizy kosztów użyteczności, w ramach której porównano pasyretyd z kontynuacją terapii długo działającymi analogami somatostatyny. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w 30-letnim horyzoncie czasowym.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

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

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie pasyretydu w miejsce długodziałających analogów somatostatyny (lanretyd Autogel, octreotyd Lar) jest droższe i skuteczniejsze.

Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) został oszacowany na:

- ██████████ 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.

W deterministycznej analizie wrażliwości oceniana technologia stawała się opłacalna jedynie przy uwzględnieniu RSS, 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.

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

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.

Cena progowa zbytu netto leku została oszacowana na poziomie:

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

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 powodowało wzrost wyników do [] z RSS i o 1,7% bez RSS w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy.

Współczynnik ICUR wyniósł przy uwzględnieniu RSS:

- [] . PLN/QALY z perspektywy NFZ;
- [] . PLN/QALY z perspektywy wspólnej

oraz 3,23 mln PLN/QALY z obu rozważanych perspektyw przy nieuwzględnieniu RSS.

W analizie wrażliwości przetestowano alternatywne źródło danych dla wieku (wg danych NFZ) oraz wartości SMR⁵ dla pacjentów bez kontroli biochemicznej z przedziału ufności oszacowanego w analizie wnioskodawcy. Testowane parametry nie powodowały zmiany wnioskowania w porównaniu z zaktualizowaną analizą podstawową.

Zmianę wnioskowania, w ramach zaktualizowanej analizy wrażliwości, w porównaniu z analizą podstawową (oceniąca technologia stawiała się opłacalna) obserwowano 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.

Cena progowa netto wyniosła:

- 5 856,28 PLN z perspektywy NFZ;
- 5 860,16 z perspektywy wspólnej.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- nie uwzględniono leczenia radioterapią, która jest w Polsce refundowaną technologią medyczną i zalecaną w polskich wytycznych; jak wskazano w wytycznych Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego 2014, na wyniki radioterapii czeka się ok 10 lat, w związku z czym zawartyby się one w rozważanym horyzoncie analizy;
- testowane założenie dotyczące niekontynuowania leczenia u pacjentów, którzy nie uzyskują kontroli biochemicznej nie jest zgodne z zapisami ocenianego programu lekowego.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- brak danych długoterminowych; dane dotyczące skuteczności klinicznej (z 24 tygodniowego okresu obserwacji) ekstrapolowano na 30-letni horyzont analizy, co wiąże się z niepewnością uzyskanych wyników; założono, że pacjenci, którzy uzyskają kontrolę lub odpowiedź w 6. miesiącu leczenia, będą ją utrzymywać do czasu zakończenia terapii; a jak wskazują wyniki z abstraktu (faza przedłużona badania PAOLA) nie wszyscy pacjenci, którzy uzyskali kontrolę w 6 miesiącu ją utrzymują po kolejnych 28 tyg.; testowano 2-letni horyzont czasowy, w którym

⁵ standaryzowany współczynnik śmiertelności (SMR – standardized mortality ratio);

wyniki wzrastały [] przy uwzględnieniu RSS oraz 4-krotnie przy nieuwzględnieniu RSS w porównaniu z analizą podstawową;

- przy wyliczaniu kosztu SSA wzięto pod uwagę struktury zużycia dla wszystkich dostępnych opakowań lanreotydu i oktreotydu, natomiast ceny wyłącznie dla opakowań oktreotydu w dawce 30 mg i lanreotydu w dawce 120 mg, które są komparatorami w analizie; założenia takie wprowadzają niejednolite postępowanie i pewne uogólnienia i uśrednienia mogące mieć wpływ na wynik oszacowań.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości ocenianego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu zatem nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (płatnika publicznego oraz pacjenta), w 3 letnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji docelowej została oszacowana na (min. - max.): 165 (111-216) w 1. roku, 146 (97-189) w 2. roku i 156 (103-201) w 3. roku analizy.

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

Objęcie wnioskowanej technologii lekowej refundacją związane będzie ze wzrostem wydatków:

- z perspektywy NFZ o:
 - od 12,69 do 19,55 mln PLN w wariantcie bez RSS w latach 2018-2020;
 - od [REDACTED] mln PLN w wariantcie z RSS w latach 2018-2020.
- z perspektywy wspólnej o:
 - od 12,68 do 19,54 mln PLN w wariantcie bez RSS w latach 2018-2020;
 - od [REDACTED] mln PLN w wariantcie z RSS w latach 2018-2020.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazała, iż największy wpływ na wyniki oszacowań wpływu na budżet płatnika 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 [REDACTED] mln PLN z RSS dla wariantu minimalnego (liczebność populacji oszacowana na podstawie polskich danych sprzedażowych) oraz
- 16,58-25,18 mln PLN bez RSS i [REDACTED] mln 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 [REDACTED], testowano wartość [REDACTED]) oraz 100% udział oktreotydu w terapii SSA dla scenariusza istniejącego z RSS:

- [REDACTED] odsetek pacjentów nieosiągających kontroli choroby, pomimo stosowania maksymalnych dawek SSA - wzrost wydatków o 7,61-11,73 mln PLN bez RSS [REDACTED] mln PLN z RSS w latach 2018-2020;
- [REDACTED] odsetek pacjentów nieosiągających kontroli choroby, pomimo stosowania maksymalnych dawek SSA - wzrost wydatków o 17,76-27,37 mln PLN bez RSS i [REDACTED] mln 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 [REDACTED] mln PLN z RSS w latach 2018-2020.

Wyniki analiz wrażliwości 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.

Ograniczenia analizy

Podstawowe ograniczenia analizy związane są z niepewności dotyczącą szacowania rozwoju rynku leków oraz liczebności populacji docelowej - leczonej w kolejnych latach - m.in. z powodu braku tych danych. Na niepewność oszacowań mogą mieć wpływ także inne czynniki, np. kompilacja danych z różnych źródeł, dane z różnych krajów. Przy szacowaniu populacji dla wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet wykorzystano dane epidemiologiczne, dla wariantu minimalnego wykorzystano polskie dane sprzedażowe, natomiast dla wariantu maksymalnego wykorzystano dane sprzedażowe z innych państw.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Z uwagi na istotnie większe ryzyko wystąpienia hiperglikemii i cukrzycy w porównaniu z komparatorami, wskazane wydaje się pogłębienie instrumentu podziału ryzyka poprzez uwzględnienie kosztów kwalifikacji i prowadzenia programu oraz pokrycia kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z wystąpieniem hiperglikemii i metabolizmem glukozy.

Jednocześnie mimo uwzględnienia RSS technologia pozostaje nieefektywna kosztowo, zaś oszacowania populacji budzą wątpliwości, co również przemawia za zwiększeniem partycypacji wnioskodawcy w ryzyku związanym z pozytywną decyzją administracyjną. Warty rozważenia rozwiązaniem byłoby dodatkowe uwzględnienie elementu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego na refundację ocenianej technologii (mechanizm typu „cap”).

Uwagi do zapisów programu lekowego

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla proponowanego programu lekowego istotne wydaje się dodanie:

- w kryteriach kwalifikacji - definicji kontroli biochemicznej oraz
- w części dotyczącej badań przy kwalifikacji i monitorowaniu - oceny jakości życia.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach racjonalizacji wydatków wnioskodawca wskazał obniżenie limitu finansowania w grupie limitowej 244.0 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakozamid (część A wykazu leków refundowanych), dzięki założonemu wprowadzeniu do refundacji pierwszego odpowiednika generycznego po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego Vimpat, w ramach tej samej grupy 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.

Pozwalają one na pokrycie oszacowanych dodatkowych wydatków płatnika publicznego, związanych z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument podziału ryzyka.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanej technologii, z których wszystkie wskazują, że pasyreotyd to nowa terapia w leczeniu akromegalii, bez odniesienia się do tego czy jest zalecany do stosowania, czy nie:

- The Endocrine Society (ES 2014) - pasyreotyd opisany jest w rekomendacji jako nowy preparat; w odniesieniu do oktreotydu i lanreotydu wykazuje wyższe powinowactwo z somatostatyną; jego stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia hiperglikemii;
- Acromegaly Consensus Group (ACG 2015) - niezbędne jest prowadzenie dalszych badań, aby zweryfikować znaczenie działania pasyreotydu, będącego nową terapią w akromegalii;
- Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN 2013) – pasyreotyd jest opisany jako nowy preparat w fazie rozwojowej, który wykazuje wysokie powinowactwo w kierunku czterech z pięciu receptorów somatostatyny, ma jednak negatywny wpływ na metabolizm węglowodanów;
- French Endocrinology Society, French Pituitary Club 2009 - wytyczne wskazują na istnienie nowej terapii, jaką jest pasyreotyd oraz podkreślają jego powinowactwo do receptorów somatostatyny.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dla wnioskowanej technologii lekowej. Wszystkie były pozytywne:

- All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG 2016 - Signifor (pasyreotyd) jest rekomendowany, jako opcja terapeutyczna do stosowania w obrębie walijskiego NHS;
- Scottish Medicines Consortium, SMC 2015 - Signifor (pasyreotyd) został zaakceptowany do stosowania w obrębie szkockiego NHS; pasyreotyd ma status leku sierociego, dlatego zaakceptowano większą niepewność wyników z analizy ekonomicznej;
- Zorginstituut Nederland ZN 2016, genesmiddelenvergoedingssysteem GVS 2015 - Signifor (pasyreotyd) może być włączony do refundacji w nowo utworzonej grupie wraz z pegwisomantem; zaznaczono, że nie ma klinicznie istotnych różnic w charakterystyce skuteczności kontroli biochemicznej między pasyreotydem a pegwisomantem;
- Haute Autorité De Santé, HAS 2015 - Signifor (pasyreotyd) jest rekomendowany do włączenia na listę leków refundowanych do stosowania w aptekach i szpitalach. Proponowany poziom refundacji: 30%; rzeczywistą korzyść leku określono jako umiarkowaną, uznając, że produkt w ocenianym wskazaniu nie dostarcza klinicznie dodatkowej wartości;
- Gemeinsame Bundesausschuss, GB 2015 - Signifor (pasyreotyd) jest zalecany do włączenia na listę leków refundowanych; zakres dodatkowych korzyści leku uznano za niski;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC 2015 - Signifor (pasyreotyd) jako II linia leczenia u pacjentów z akromegalią jest rekomendowany do finansowania ze środków publicznych w ramach sekcji 100 – wysokospecjalistyczny program lekowy; wykazał wyższości pod względem skuteczności i niższość odnośnie bezpieczeństwa w porównaniu do kontynuacji leczenia długo działającymi analogami somatostatyny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt Signifor jest finansowany w 7 krajach (Finlandia, Holandia, Niemcy, Norwegia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania) UE i EFTA (na 31 wskazanych) w zależności od dawki. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. We wszystkich krajach oceniana technologia lekowa jest finansowana zgodnie z rejestracją, z wyjątkiem jednego kraju, w którym zgody dla pacjenta wydawane są indywidualnie (Norwegia). W żadnym kraju nie są stosowane RSS.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.07.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PRL.4600.499.10.2017.MB, PRL.4600.500.10.2017.MB, PRL.4600.503.10.2017.MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg (1 fiołka proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.); Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg (1 fiołka proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.); Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 60 mg (1 fiołka proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.), w ramach programu lekowego: leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisk Rady Przejrzystości nr 96/2017 z dnia 2 października 2017 roku w sprawie oceny leku Signifor (pasyreotyd) kod EAN: 5909991200305, we wskazaniu: 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)”; nr 97/2017 z dnia 2 października 2017 roku w sprawie oceny leku Signifor (pasyreotyd) kod EAN: 5909991200312, we wskazaniu: 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)”; nr 98/2017 z dnia 2 października 2017 roku w sprawie oceny leku Signifor (pasyreotyd) kod EAN: 5909991200336, we wskazaniu: 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)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2017 z dnia 2 października 2017 roku w sprawie oceny leku Signifor (pasyreotyd) kod EAN: 5909991200305, we wskazaniu: 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)”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2017 z dnia 2 października 2017 roku w sprawie oceny leku Signifor (pasyreotyd) kod EAN: 5909991200312, we wskazaniu: 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)”.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2017 z dnia 2 października 2017 roku w sprawie oceny leku Signifor (pasyreotyd) kod EAN: 5909991200336, we wskazaniu: 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)”.
4. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.28.2017. Wniosek o objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego: „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0)”.