



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 60 mg (1 fiołka proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.), 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)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową leczenia. Rada proponuje dodanie w projekcie programu lekowego 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.*

### Uzasadnienie

*Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu, 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. Szacuje się, że w Polsce na akromegalię choruje ok. 2000 osób. Nielezione 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.

Signifor (pasyreotyd) jest cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny i ma do niej duże powinowactwo. Działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z czterema z pięciu receptorów somatostatyny.

Preparat leczniczy pasyreotyd (PAS) jest lekiem sierocym i został dopuszczony do użytku klinicznego w 2012 r. Podaje się go drogą domięśniową u 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. Głównym celem leczenia akromegalii jest normalizacja stężenia hormonu wzrostu oraz IGF-1, a następnie zmniejszenie guza przysadki. Terapia powinna minimalizować liczbę powikłań oraz uwzględniać stan pacjenta. Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg leku i podawana jest co 28 dni, z reguły przez okres kilkunastu miesięcy. Dawka może być zwiększona do 60 mg w sytuacji braku pełnej kontroli stężenia hormonu wzrostu 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.

Badania kliniczne (głównie badanie PAOLA porównujące przez okres 24 tygodni terapię PAS z innymi lekami o podobnym działaniu - oktreotyd i lanreotyd »SSA«) wykazały 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 µg/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.

Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle opinii eksperckich oraz rekomendacji klinicznych.

Pasyreotyd miał jednak częstość zdarzeń niepożądanych znamienne statystycznie większą (szczególnie hiperglikemię i biegunkę) niż komparatory,

co wymaga monitorowania elektrokardiograficznego oraz glikemicznego. Również trzeba zakładać, że pacjenci ci mogą wymagać wdrożenia postępowania diagnostycznego oraz terapeutycznego w kierunku cukrzycy. Do bardzo częstych działań niepożądanych (ok. 10-15%) należą, oprócz hiperglikemii, cukrzycy, biegunki, także kamica żółciowa.

Jednak ok. 20-30% leczonych chorych uzyskało kontrolę biochemiczną, zaś u 25% nastąpiło zmniejszenie się guza, co powoduje, że lek jest jednoznacznie skuteczniejszy od komparatorów, które są główną linią leczenia tych nieoperacyjnych chorych.

Aczkolwiek koszt leku przekracza ICUR, to przy założeniu ekspertów klinicznych, że liczba leczonych nowych chorych (corocznie) będzie wynosiła rocznie ok. 15 – 20 osób, zwiększony koszt dla budżetu nie przekroczy [redacted], gdyż u tych chorych pasyreotydy zastąpi oktreotydy lub lanreotydy. Lek, jako sierocy, jest refundowany w sześciu krajach europejskich – bez instrumentu dzielenia ryzyka.

Jeśli chodzi o uwagi do programu lekowego to trzech ekspertów klinicznych nie zgłosili zastrzeżeń, natomiast analitycy Agencji zaproponowali 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.

W związku z powyższym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej.

Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4351.28.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotydy) w ramach programu lekowego: »Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0)«”. Data ukończenia: 22 września 2017 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.

## 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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