



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 77/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku SIGNIFOR (pasireotyd) we wskazaniu: akromegalia (ICD-10: E22.0)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Signifor (pasireotyd), zawiesina do wstrzykiwań o 60 mg, we wskazaniu: akromegalia (ICD-10: E22.0).*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*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.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, oceniana technologia lekowa zapobiega przedwczesnemu zgonowi, a także ratuje życie i prowadzi do poprawy zdrowia lub poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość.*

*W badaniu PAOLA wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść PAS zarówno w dawce 40 mg, jak i 60 mg w porównaniu do komparatora w odniesieniu do: 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.

W 30 miesiącu badania PAOLA w ramieniu PAS 40, PAS 60 i SSA→PAS 40 kontrola biochemiczna wystąpiła u odpowiednio 24,6%, 24,1% i 32,3% pacjentów. Częstość występowania kontroli biochemicznej wzrosła w ramionach PAS 40 i SSA→PAS 40 względem wcześniejszych obserwacji.

W badaniu Colao 2014 po 12 miesiącach obserwacji wykazano IS przewagę PAS LAR nad OCT LAR dla wystąpienia kontroli biochemicznej oraz normalizacji IGF-1. W obydwu badanych grupach po 12 miesiącach terapii nastąpiła poprawa jakości życia mierzonej za pomocą skali AcroQoL, w grupie PAS średnio o 7,0 pkt. (SD: 14,5), natomiast w grupie OCT LAR średnio o 4,9 pkt (SD: 15,5). Wśród podstawowych objawów choroby największą różnicę zanotowano dla spadku nasilenia pocenia się, spadek o odpowiednio -0,6 i - 0,8 dla pacjentów leczonych PAS i OCT. Nasilenie objawów było mierzone w skali od 0 do 4, gdzie 0 to brak, natomiast 4 to najwyższe nasilenie objawów.

Wśród pacjentów którzy w fazie przedłużonej badania zmienili terapię z OCT na PAS (z powodu braku uzyskania kontroli biochemicznej) po odpowiednio 6 i 12 miesiącach jej trwania: odpowiedź biochemiczna wystąpiła u 21% i 17,3% chorych, poziom GH <2,5 µg/l osiągnięto u 43,2% i 44% chorych natomiast normalizacja IGF-1 wystąpiła u 30,9% i 27,2% chorych.

Wśród pacjentów którzy w fazie przedłużonej badania kontynuowali terapię PAS (z kontrolą biochemiczną), na jej początku i po 6 oraz 12 miesiącach jej trwania: odpowiedź biochemiczna wystąpiła u 62,2%, 45,9% i 48,6% chorych, poziom GH <2,5 µg/l osiągnięto u 78,4% 73% i 70,3% chorych natomiast normalizacja IGF-1 wystąpiła u 74,3%, 50% i 51,4% chorych.

Wśród pacjentów którzy w fazie przedłużonej badania kontynuowali terapię OCT (z kontrolą biochemiczną), na jej początku i po 6 oraz 12 miesiącach jej trwania: odpowiedź biochemiczna wystąpiła u 52,2%, 45,7% i 45,7% chorych, poziom GH <2,5 µg/l osiągnięto u 80,4% 71,7% i 80,4% chorych natomiast normalizacja IGF-1 wystąpiła u 56,5%, 52,2% i 47,8% chorych.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu PAOLA 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.

W badaniu Colao 2014 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów leczonych PAS lub OCT były biegunka (39,3% i 45%), kamica żółciowa (25,8% i 35,6%), bóle głowy (18,5% i 25,6%) oraz hiperglikemia (28,7% i 8,3%).

Wyniki badań dodatkowych były zgodne z badaniami PAOLA oraz Colao 2014 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, cukrzycy, biegunki, także kamica żółciowa.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Signifor zarejestrowano m.in. 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.

Na podstawie danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, w drodze konsensusu, uznano że stosunek korzyści do ryzyka stosowania pasireotydu 20 mg, 40 mg i 60 mg w leczeniu akromegalii jest korzystny.

Koszt 3-miesięcznej terapii pasireotydem wynosi [REDAKTOWANO]. Natomiast koszt ten w przypadku alternatywnych leków wynosi: 47,2 tys. zł dla pegwisomantu, 2,8-4,1 tys. zł dla kabergoliny, 18,2 tys. zł dla lanreotydu i 19,6 tys. zł dla oktreotydu.

#### Konkurencyjność cenowa

Koszt 3-miesięcznej terapii pasireotydem wynosi [REDAKTOWANO]. Natomiast koszt ten w przypadku alternatywnych leków wynosi: 47,2 tys. zł dla pegwisomantu, 2,8-4,1 tys. zł dla kabergoliny, 18,2 tys. PLN dla lanreotydu i 19,6 tys. zł dla oktreotydu.

#### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt 3 cykli leczenia pasireotydem 1 pacjenta wynosi: [REDAKTOWANO], natomiast 150 pacjentów (populacja docelowa, u której może być zastosowany oceniany lek, wskazana przez eksperta klinicznego) wyniosłaby [REDAKTOWANO].

#### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, w leczeniu akromegalii stosuje się:

pegwisomant, kabergolinę lub też kontynuuje lanreotyd czy oktreotyd. W wytycznych wskazano, że w przypadku nieskuteczności analogów somatostatyny (aktualnie refundowanych leków) dodaje się do nich kabergolinę lub pegwisomant, lub też stosuje pegwisomant z lub bez kabergoliny (leki nierefundowane w Polsce).

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. W przypadku nieskuteczności analogów somatostatyny zaleca się dołączenie do nich agonisty dopaminy lub agonisty receptora GH, bądź też zmianę leczenia na agonistę receptora GH z/bez agonisty dopaminy.

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

Ponadto w *Prescrire 2015 Signifor (pasireotyd)* podkreślono, że pomimo braku bezpośrednich komparatorów, pasireotyd 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 pasireotydu czasami wiąże się ze zmniejszeniem rozmiarów gruczołka przysadki. Dodatkowo, iniekcje pasireotydu są mniej uciążliwe dla pacjenta (pasireotyd - głębokie wstrzyknięcie domięśniowe vs. pegwisomant - wstrzyknięcia podskórne wiążące się z codzienną zmianą miejsca wkłucia).

U pacjentów leczonych pasireotydem, 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.

Jednocześnie, Rada zwraca uwagę, że lek powinien być refundowany w ramach RDTL, czyli wyłącznie po wyczerpaniu wszystkich refundowanych technologii medycznych.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.12.2018, „Signifor

(pasireotyd) we wskazaniu: akromegalia (ICD10: E22.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych”. Data ukończenia: 04.04.2018

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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 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.