

## Opinia nr 14/2018

z dnia 11 kwietnia 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Signifor (pasireotyd) we wskazaniu: akromegalia (ICD10: E22.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Signifor (pasireotyd) we wskazaniu: akromegalia (ICD10: E22.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych pasyreotydu w leczeniu akromegalii.

Należy mieć na uwadze, że powyższa technologia lekowa, powinna być stosowana po wyczerpaniu innych finansowanych technologii stosowanych w akromegalii takich jak leczenie chirurgiczne czy inne analogi somatostatyny, które nie przyniosły wystarczających korzyści terapeutycznych, co *de facto* oznacza stosowanie pasyreotydu we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym. Tym samym Prezes Agencji podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w rekomendacji nr 58/2017 z dnia 5 października 2017 roku, w której finansowanie ocenianego leku ze środków publicznych uznano za zasadne po spełnieniu przez podmiot odpowiedzialny wskazanych w ww. rekomendacji warunków.

W ramach aktualnej analizy klinicznej zostały włączone 2 badania randomizowane wraz z ich fazami przedłużonymi oraz 1 badanie jednoramienne dot. bezpieczeństwa. Wyniki badań randomizowanych PAOLA i Colao 2014 wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść pasyreotydu względem komparatorów w odniesieniu do: uzyskania kontroli biochemicznej oraz uzyskania normalizacji IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu 1). Dodatkowo, w badaniu PAOLA istotną statystycznie różnicę wykazano w ramach utrzymania poziomu GH (ang. growth hormone). Należy jednak zauważyć, że nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ramach skali oceniającej jakość życia związanej ze zdrowiem, jedynie w przedłużonej fazie badania Colao 2014 odnotowano poprawę w grupie otrzymującej pasyreotyd. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi

po leczeniu pasyreotydem są: hiperglikemia, biegunka, nudności, podwyższony poziom glukozy we krwi oraz ból głowy, natomiast Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Signifor wskazuje również na cukrzycę oraz kamicę nerkową. Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść pasyreotydu, w porównaniu z innymi analogami somatostatyny, odnotowano w ramach występowania zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią, biegunką, dla występowania cukrzycy oraz hiperglikemii, dlatego też pacjenci powinni być monitorowani pod tym kątem. Ograniczeniem analizy jest niewielka liczba odnalezionych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu, brak możliwości porównania pasyreotydu z pegwisomantem i kabergoliną, a także niepełna zgodność pomiędzy populacją docelową pod kątem linii leczenia (brak wcześniejszej farmakoterapii w badaniu Colao 2014) oraz dawkowania ocenianej interwencji (40 mg w fazie przedłużonej badania PAOLA vs 60 mg we wniosku o finansowanie i ChPL).

W opinii ekspertów klinicznych, stosowanie pasyreotydu we wnioskowanym wskazaniu wykazuje wyższe korzyści niż ryzyko, co znajduje potwierdzenie również w dokumencie Prescrire z 2015 roku. Ponadto, oceniana technologia należy do grupy leków zalecanych do stosowania w leczeniu akromegalii przez międzynarodowe wytyczne kliniczne.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Signifor (pasyreotydu) we wskazaniu: akromegalia (ICD10: E22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

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 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.

Zachorowalność wynosi 4/1 mln osób 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.

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.

Głównym celem leczenia akromegalii jest normalizacja stężenia GH oraz IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu 1), a następnie usunięcie lub zmniejszenie guza przysadki.

Skuteczne leczenie pozwalające na utrzymanie stężenia GH w surowicy oznaczonego metodą immunohistochemiczną <46 pmol (1 µg/l) oraz zmniejszenie stężenia IGF-1 do normy dla płci i wieku, zmniejsza śmiertelność do poziomu populacji ogólnej.

## Alternatywne technologie medyczne

W terapii pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia, analogi somatostatyny stanowią pierwszą linię leczenia farmakologicznego. Ponadto SSA (analogi somatostatyny) wymieniane są jako opcje terapeutyczne zarówno pierwszej, jak i kolejnych linii oraz do stosowania w schemacie mono- i politerapii.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, w leczeniu akromegalii stosuje się: pegwisomant, kabergolinę lub też kontynuuje lanreotyd (LAN) czy oktreotyd (OCT). 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).

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pasyreotyd (PAS) 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.

Wniosek obejmuje produkt leczniczy Signifor w formie proszku oraz dołączonego do niego rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań (1 fiolka proszku zawierającego 60 mg pasyreotydu + 1 ampułko-strzykawka 2 ml rozpuszczalnika + 1 łącznik fiolki + 1 igła do wstrzykiwań). Droga podania to głębokie wstrzyknięcie domięśniowe.

Wskazania w których lek Signifor został zarejestrowany to:

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

Wnioskowane wskazanie obejmuje akromegalię, ale z uwagi na tryb ratunkowego dostępu do technologii lekowych, w ramach którego u pacjenta muszą być wyczerpane możliwości terapeutyczne finansowane ze środków publicznych można przyjąć, że wskazanie to odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu.

W obu wskazaniach tj. akromegalii oraz zespole Cushingach, lek ma status leku sierocego.

Należy dodać, że zalecana dawka początkowa podczas stosowania Signiforu wynosi 40 mg, natomiast dawka wnioskowana to 60 mg.

## Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ocenę kliniczną przeprowadzono w oparciu o 2 badania randomizowane oraz 1 badanie jednoramienne:

- PAOLA – randomizowane badanie kliniczne III fazy, wielośrodkowe; liczba pacjentów: 198 (grupa otrzymująca PAS 40 (dawka 40 mg): 65, grupa otrzymująca PAS 60(dawka 60 mg): 65, grupa otrzymująca inne SSA (lanreotyd i oktreotyd): 68); okres obserwacji: 24 tygodnie; pacjenci osiągnęli niewystarczającą kontrolę akromegalii po dotychczasowym leczeniu;
  - Faza przedłużona badania PAOLA – kontynuacja leczenia pasyreotydem; liczba włączonych pacjentów: 173 (grupa otrzymująca PAS (dawka 40 mg): 57, grupa otrzymująca PAS (dawka 60 mg): 54, crossover (zmiana z SSA na PAS 40: 62); dostępny okres obserwacji: 30 miesięcy;

- Colao 2014 – randomizowane badanie kliniczne III fazy z równoległymi grupami, wieloośrodkowe; liczba pacjentów: otrzymujących PAS: 176, otrzymujących oktreotyd (OCT): 182; pacjenci nie byli wcześniej leczeni farmakologicznie natomiast mogli być leczeni chirurgicznie;
  - Faza przedłużona badania Colao 2014 – pacjenci, którzy ukończyli badanie podstawowe zostali przydzieleni do grup w zależności od dotychczasowej odpowiedzi biochemicznej; liczba pacjentów: OCT zamieniony na PAS: 81, PAS zamieniony na OCT: 38, PAS: 74, OCT 46;
- ACCESS – jednoramienne badanie prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe; liczba pacjentów: 44 otrzymujących PAS; prowadzone w celu zapewnienia pacjentom dostępu do interwencji do czasu zatwierdzenia przez organy regulacyjne w postaci terapii pasyreotydem, przy czym pacjenci ci nie musieli być uprzednio leczeni SSA.

W ramach weryfikacji jakości badań randomizowanych (PAOLA oraz Colao 2014) przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędów systematycznych wg Cochrane. Ryzyko wystąpienia:

- Błędu selekcji w ramach losowego przydziału do grupy oraz błędu utraty oceniono na niskie w obu badaniach
- Błędu selekcji w ramach utajnienia kodu randomizacji oceniono na niskie w badaniu PAOLA oraz wysokie w badaniu Colao 2014;
- Błędu wykonania oraz błędu detekcji oceniono na wysokie w badaniu PAOLA, natomiast w badaniu Colao 2014 określono jako nieznanne;
- Błędu raportowania oceniono na niskie w badaniu PAOLA, natomiast w badaniu Colao 2014 określono jako nieznanne;
- Innych błędów systematycznych oceniono na niskie w obu badaniach.

#### Skuteczność kliniczna

##### PAOLA

Wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść pasyreotydu (60 mg) w porównaniu do komparatora (SSA) w odniesieniu do punktów końcowych (dane dichotomiczne):

- Ponad 28-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia korzystnego punktu końcowego: kontroli biochemicznej – RR (ryzyko względne, ang. risk ratio) = 28,23 (95% CI: 1,31; 465,32);
- Ponad 6-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia korzystnego poziomu GH: <1 µg/l – RR=6,28 (95% CI: 1,46; 26,97);
- Ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia korzystnego poziomu GH: <2,5 µg/l – RR=3,25 (95%CI: 1,67; 6,36);
- Ponad 36-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia korzystnego punktu końcowego: normalizacja IGF-1 – RR=36,59 (95% CI: 2,25; 596,21).

Dodatkowo wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść PAS 40 w porównaniu do komparatora (SSA) dla punktów końcowych: kontrola biochemiczna, poziom GH <2,5 µg/l, normalizacja IGF-1 oraz zmniejszenie wielkości guza >25%. Wyniki wskazują, że zmniejszenie wielkości guza >25% było istotnie statystycznie, jedynie w grupie otrzymującej dawkę 40 mg w stosunku do SSA, natomiast w grupie osób otrzymującej 60 mg, wynik nie był istotny statystycznie.

Wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść PAS 60 vs SSA w porównaniu do wartości początkowych, w odniesieniu do punktów końcowych (dane ciągłe):

- Niższą o 47,7 różnicą średnich zmian GH – MD=-47,70 (95% CI: -69,36; -26,04);

- Niższą o 31,4 różnicą średnich zmian IGF-1 – MD=-31,40 (95% CI: -42,28; -20,52);
- Niższą o 0,5 różnicą średnich nasilenie objawów: ból głowy – MD=-0,50 (95% CI: -0,95; -0,05).

Dodatkowo wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść PAS 40 dla punktów końcowych: zmiana IGF-1 oraz bólu głowy w ramach nasilenia objawów.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania PAS 60 vs SSA w ramach punktów końcowych:

- Zmniejszenie wielkości guza >25%;
- Poprawa AcroQol (jakość życia związana ze zdrowiem);
- Nasilenie objawów: bóle kostno-stawowe, parastezje, pocenie się oraz zmęczenie.

Wyniki uzyskane w przedłużonej fazie badania PAOLA w 30 miesiącu badania:

- Pacjenci otrzymujący PAS 60:
  - Odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną wyniósł 24,1%. Wartość nie wzrosła, względem wcześniejszych obserwacji;
  - Odsetek pacjentów uzyskujących poziom GH < 2,5 µg/l wyniósł 40,7%;
  - Odsetek pacjentów uzyskujących normalizację IGF-1 wyniósł 29,6%.
- Pacjenci u których zmieniono terapię SSA na PAS 40:
  - Odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną wyniósł 32,3%;
  - Odsetek pacjentów uzyskujących poziom GH < 2,5 µg/l wyniósł 46,8%;
  - Odsetek pacjentów uzyskujących normalizację IGF-1 wyniósł 32,3%.

#### Colao 2014

Wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść PAS LAR w porównaniu do OCT LAR w odniesieniu do punktów końcowych (dane dychotomiczne):

- Blisko 2-krotny wzrost szansy uzyskania kontroli biochemicznej – iloraz szans (ang. odds ratio) wyniósł OR=1,94 (95% CI: 1,19; 3,17);
- Ponad 2-krotny wzrost szansy uzyskania normalizacji IGF-1 – OR=2,09 (95% CI: 1,32; 3,31).

Odnotowano różnice nieistotne statystycznie w ramach poprawy jakości życia mierzonej za pomocą skali AcroQol (Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Maksymalna liczba punktów wynosi 110 pkt. (100%), a minimalna to wynik 22 pkt. (0%)):

- w grupie PAS średnio o 7,0 pkt. (odchylenie standardowe SD: 14,5);
- 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.

W grupie, w której zamieniono OCT na PAS po 12 miesiącach fazy przedłużonej badania Colao 2014 odnotowano że:

- odpowiedź biochemiczna wystąpiła u 17,3% chorych;
- poziom GH <2,5 µg/l osiągnięto u 44% chorych;
- normalizacja IGF-1 wystąpiła u 27,2% chorych.

W grupie, w której kontynuowano terapię PAS po 12 miesiącach fazy przedłużonej odnotowano że:

- odpowiedź biochemiczna wystąpiła u 48,6% chorych;
- poziom GH <2,5 µg/l osiągnięto u 70,3% chorych;
- normalizacja IGF-1 wystąpiła u 51,4% chorych.

W grupie, w której kontynuowano terapię OCT po 12 miesiącach fazy przedłużonej odnotowano że:

- odpowiedź biochemiczna wystąpiła u 45,7% chorych;
- poziom GH <2,5 µg/l osiągnięto u 80,4% chorych;
- normalizacja IGF-1 wystąpiła u 47,8% chorych.

### *Bezpieczeństwo*

#### PAOLA

W okresie 24 tygodni trwania badania nie odnotowano żadnych zgonów.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano różnice istotne statystycznie:

- 2-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią w grupie pacjentów otrzymujących PAS 60 w porównaniu do grupy otrzymującej SSA – RR=2,02 (95% CI: 1,33; 3,07);
- Ponad 4-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia biegunki w grupie pacjentów otrzymujących PAS 60 w porównaniu do grupy otrzymującej SSA – RR=4,26 (95% CI: 1,26; 14,38);

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych występujących w grupie PAS 60 należą biegunka (19%), kamica żółciowa (13%) oraz zapalenie nosogardzieli (11%).

W ramach punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z metabolizmem glukozy odnotowano istotnie statystyczne:

- 3,4-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia cukrzycy w grupie otrzymującej PAS 60 w porównaniu do grupy otrzymującej SSA – RR=3,41 (95% CI: 1,33; 8,74);
- 2,25-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia hiperglikemii w grupie otrzymującej PAS 60 w porównaniu do grupy otrzymującej SSA – RR=2,25 (95% CI: 1,10; 4,59);
- 6,39-krotnie wyższe ryzyko konieczności rozpoczęcia leczenia przeciwcukrzycowego w grupie otrzymującej PAS 60 w porównaniu do grupy otrzymującej SSA – RR=6,39 (95% CI: 2,35; 17,36);

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w porównaniu PAS z SSA dla punktów końcowych: zdarzeń niepożądanych ogółem (ryzyko było istotnie statystycznie wyższe o 24% w grupie PAS 40), ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, anemia, blok przedsionkowo-komorowy, ból brzucha, ból głowy, kamica żółciowa, łysienie, nudności, zapalenie nosogardzieli oraz zawroty głowy.

W ramach punktów końcowych związanych z metabolizmem glukozy, w porównaniu PAS z SSA nie wykazano istotności statystycznej w ramach: hipoglikemii, niewłaściwej tolerancji glukozy oraz podwyższonego poziomu glukozy.

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

#### Badanie Colao 2014

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu Colao 2014 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%)

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w fazie przedłużonej badania Colao 2014 były zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią, które występowały u ~60% pacjentów stosujących PAS oraz ~20% pacjentów stosujących OCT – niezależnie czy kontynuowali czy zmienili terapię. Spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach: PAS, OCT, OCT zamienione PAS, najczęściej występowały: hiperglikemia (u odpowiednio: 30,9%, 10% i 27% pacjentów), biegunka (u odpowiednio: 39,9%, 45% i 22%, pacjentów), bóle głowy (u odpowiednio 22,5%, 27,2%, i 20% pacjentów) oraz kamica żółciowa (u odpowiednio 30,3%, 39,4% i 19% pacjentów).

#### Badanie ACCESS

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, 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.  $n=10$ ).

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).

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.

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).

Zgodnie z informacjami EMA, pasyreotyd znajduje się na liście leków poddanych dodatkowemu nadzorowi na terenie Unii Europejskiej, podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku.

#### *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 pochodzących z raportu EMA dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, w drodze konsensusu, uznano że stosunek korzyści do ryzyka stosowania pasyreotydu 20 mg, 40 mg i 60 mg w leczeniu akromegalii jest korzystny. Zwrócono uwagę, że ryzyko hiperglikemii jest wyraźnie wyższe po leczeniu pasyreotydem niż oktreotydem, ale można je monitorować i (jak pokazują dostępne dane) w sytuacji wystąpienia hiperglikemii można ją leczyć lekami przeciwcukrzycowymi (w większości przypadków). Jednak indukcja hiperglikemii/cukrzycy u pacjentów wcześniej nieleczonych nie jest akceptowalna, dlatego pasyreotyd nie został dopuszczony w tej podgrupie pacjentów.

#### *Ograniczenia analizy*

Ograniczenia analizy stanowią:

- Mała liczba doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu, co może być związane z rzadkim występowaniem omawianej choroby;
- W badaniu Colao 2014 pacjenci nie byli wcześniej leczeni farmakologicznie, co nie odpowiada linii leczenia w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych, w którym wymagane jest wyczerpanie możliwości terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych, zaś część leków podlega aktualnie refundacji (LAN, OCT);
- W badaniu PAOLA nie wyjaśniono, dlaczego wyniki punktu końcowego opisującego zmianę wielkości guza zostały przedstawione na mniejszej grupie badanych niż całość populacji;
- Wyniki odnoszą się do porównania monoterapii PAS oraz LAN i OCT, natomiast wytyczne wskazują również na możliwość stosowania innych leków w monoterapii (pegwisomant, karbergolina), jak też terapii skojarzonej, tym samym analiza kliniczna nie wyczerpuje pod względem przedstawionych porównań wszystkich możliwości terapeutycznych w omawianym wskazaniu.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Cena netto Signiforu w dawce 60 mg wynosi [REDAKTOWANE], natomiast koszt 3 miesięcznej terapii pasyreotydem wynosi [REDAKTOWANE]. W przypadku alternatywnych leków wynosi:

- Dla pegwisomantu – 47 200 zł;
- Dla karbergoliny – 2 800 zł – 4 100 zł;
- Dla lanreotydu – 18 200 zł;
- Dla oktreotydu – 19 600 zł.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Liczebność populacji docelowej (tj. liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem, która przyjmowałaby pasyreotyd przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych) wynosi według ekspertów od kilkunastu chorych do 150 pacjentów.



Przyjmując założenie, że z terapii skorzystałoby 150 pacjentów, koszt netto jaki płatnik publiczny musiałby ponieść w celu sfinansowania terapii dla tej grupy chorych wynosiłby: dla 3 cykli terapii - ██████████, a za rok terapii - ██████████.

Jeden z ekspertów zasugerował, że zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym pasyreotyd byłby stosowany jedynie przy braku kontroli choroby na dotychczasowym leczeniu (oktreotyd, lanreotyd) i w takich sytuacjach zastępowałby nieskuteczną terapię analogami somatostatyny I-szej generacji. Przy założeniu ceny leku porównywalnej do ceny analogów I-szej generacji sumaryczny wpływ na budżet płatnika byłby neutralny.

#### *Ograniczenia analizy*

Ograniczeniem analizy jest brak możliwości pewnego określenia rzeczywistej liczebności populacji w której lek może być stosowany, tym samym przedstawione wyliczenia mają wyłącznie charakter poglądowy.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 6 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia akromegalii:

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE), 2014;
- The Endocrine Society (ES), organizacja międzynarodowa, 2014;
- Acromegaly Consensus Group (ACG), organizacja międzynarodowa, 2015;
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Stany Zjednoczone, 2011;
- Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN), Hiszpania, 2013;
- French Endocrinology Society, French Pituitary Club, Francja, 2009;

Wszystkie z wyszukanych rekomendacji 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 pasyreotydu jako nowej terapii. W dwóch rekomendacjach wskazuje się na wyższe powinowactwo pasyreotydu do receptorów somatostatyny (w porównaniu do oktreotydu i lanreotydu).

Ponadto, w odnalezionym dokumencie Prescrire 2015 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 gruczołka 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.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.03.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.781.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania

ze środków publicznych produktu leczniczego Signifor, pasireotid, ampułkostrzykawka a 60 mg we wskazaniu: akromegalia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie 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) oraz raportu nr OT.422.12.2018 Signifor (pasireotyd) we wskazaniu: akromegalia (ICD10: E22.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.