

## Opinia nr 18/2018

z dnia 25 maja 2018 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (ICD-10: E24.0)

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 produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego 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 choroby Cushinga pochodzenia przysadkowego.

Należy mieć na uwadze, że powyższa technologia lekowa, powinna być stosowana po wyczerpaniu innych finansowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, które nie przyniosły wystarczających korzyści terapeutycznych. Jako technologie alternatywne uznano metyrapon oraz kabergolinę.

Badanie Lacroix 2017 włączone do analizy klinicznej wskazuje, że u pacjentów stosujących pasyreotyd w chorobie Cushinga, odnotowano poprawę w ramach średniego stężenia wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu, poziomu kortyzolu oraz ACTH (adrenokortykotropina) w surowicy krwi oraz wszystkich mierzonych parametrów i objawów klinicznych.

W analizie bezpieczeństwa, odnotowano, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: hiperglikemia, biegunka, kamica żółciowa, cukrzyca oraz nudności.

Niemożliwe było porównanie technologii alternatywnych z wnioskowaną technologią ze względu na brak grupy w badaniach, której interwencją byłby wybrany komparator lub placebo, co stanowi ograniczenie analizy.

Wytyczne kliniczne wskazują na wnioskowaną technologię lekową, jako możliwą do zastosowania w zespole Cushinga jeśli leczenie ma być skierowane w kierunku przysadki oraz w chorobie Cushinga. Zarówno wytyczne jak i opinie ekspertów wskazują, że pierwszą linią leczenia w zespołach Cushinga powinno być leczenie chirurgiczne.

Należy również zwrócić uwagę, że zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, cena leku wnioskowanego, we wskazaniu akromegalia, jest niższa, niż podana w zleceniu Ministerstwa Zdrowia.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0) 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**

Identyfikacja poprzez kody ICD-10: E24 Zespół Cushinga: E24.0 choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego

Zespół Cushinga (ZC) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiernego wydzielania glikokortykosteroidów (GKS). Subkliniczny zespół Cushinga to stan niewielkiego nadmiaru GKS spowodowany nadmiernym wydzielaniem kortyzolu przez guz nadnercza, powodujący zahamowanie wydzielania GKS przez przeciwległe nadnercze, bez charakterystycznych objawów albo tylko z nieznacznie wyrażonymi zmianami somatycznymi. Endogenny zespół Cushinga obejmuje wszystkie przypadki nadmiernego wydzielania GKS przez korę nadnerczy, niezależnie od przyczyny tego zaburzenia.

Choroba Cushinga to stan hiperkortyzolemii spowodowany nadmiernym wydzielaniem kortykotropiny (ACTH) przez gruczolak przysadki.

Przyczynami choroby Cushinga mogą być:

- gruczolak przysadki umiejscowiony w przysadce (najczęściej);
- zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (rzadziej);
- zespół ektopowego wydzielania podwzgórzowej kortykoliberyny (CRH, najrzadziej).

Choroba Cushinga jest najczęstszą przyczyną endogennej hiperkortyzolemii i odpowiada za 70% przypadków zespołu Cushinga. Jej częstość występowania w populacji europejskiej szacuje się na 30 na 1 mln, a roczna zapadalność na 2-3 na 1 mln lub 1-10 na 1 mln. Szczyt zachorowań przypada na 20-30 r.ż., kobiety chorują 4-8 krotnie częściej od mężczyzn.

Eksperci wskazują, że najbardziej dotkliwymi dla pacjentów konsekwencjami choroby są powikłania zakrzepowo-zatorowe, niewydolność serca, nadciśnienie, złamania osteoporotyczne, cukrzyca oraz objawy psychiatryczne oraz zmiany w wyglądzie zewnętrznym (budowa cushingoidalna, rozstęp, siniaczenie, hirsutyzm).

Według danych EMA choroba Cushinga występuje z częstością 0,9 na 10 000 mieszkańców w populacji europejskiej. U dzieci choroba Cushinga występuje rzadko, do 10 r.ż. sporadycznie (stanowi w tej grupie najrzadszą przyczynę hiperkortyzolemii). Choroba Cushinga stanowi 1/3 wszystkich przyczyn endogennej hiperkortyzolemii w okresie ciąży.

Nawet łagodna postać nieleczonego ZC zwiększa 4-krotnie umieralność w porównaniu z populacją ogólną – głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych i zakażeń. Po skutecznym zabiegu operacyjnym wiele objawów ZC (w tym nadciśnienie tętnicze i cukrzyca) ustępuje lub ulega złagodzeniu w ciągu 12 miesięcy. Pomimo tego, przez pierwsze 5 lat utrzymuje się ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wytyczne, jako możliwe do zastosowania w leczeniu zespołu lub choroby Cushinga, wskazują leki: inhibitory ACTH (kabergolina, pasyreotyd i kwas retinowy); inhibitory steroidogenezy nadnerczy (ketokonazol, metyrapon, mitotan i etomidat) oraz blokery kortyzolu (mifepriston). W żadnych wytycznych nie wskazano, które z nich są rekomendowane.

Zgodnie z opiniami ekspertów, technologiami alternatywnymi dla wnioskowanej technologii lekowej mogą być:

- ketokonazol;
- metyrapon (dostęp do niego jest w Polsce ograniczony);
- kabergolina (jej skuteczność jest ograniczona do wybranych chorych).

Biorąc jednak pod uwagę, że ketokonazol jest obecnie finansowany ze środków publicznych, jako alternatywne technologie medyczne w ocenianym wskazaniu uznano kabergolinę lub metyrapon.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Signifor zawiera substancję czynną pasyreotyd i podawany jest domięśniowo w postaci zawiesiny do wstrzykiwań (opakowanie zawiera proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny). Dawka wnioskowanego leku wynosi 40 mg. Pasyreotyd jest analogiem somatostatyny. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 (nazywanej również czynnikiem hamującym uwalnianie somatotropiny, ang. SRIF) oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny. Znanych jest pięć podtypów receptorów somatostatyny u ludzi: hsst1, 2, 3, 4 i 5. Podtypy receptorów występują w różnych tkankach w normalnych warunkach fizjologicznych. Pasyreotyd wiąże się z dużym powinowactwem i aktywuje cztery z pięciu receptorów hsst, zwłaszcza hsst5, w komórkach kortykotropowych gruczolaków wytwarzających ACTH, co prowadzi do zahamowania wydzielania ACTH.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Signifor obejmują wskazania:

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

Wnioskowane wskazanie jest zbieżne z rejestracyjnym.

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

Do analizy klinicznej pasyreotydu (PAS) włączono 1 badania dotyczące zastosowania wnioskowanej technologii w leczeniu choroby Cushinga:

- Lacorix 2017 – badanie kliniczne III fazy, wielośrodkowe, potrójnie zaślepienie, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu (domięśniowe podanie) u dorosłych ze zdiagnozowaną chorobą Cushinga niekwalifikujący się do

zabiegu operacyjnego (dodatkowo pacjenci powinni mieć potwierdzone przysadkowe podłoże tej choroby); okres obserwacji: 12 miesięcy; liczba pacjentów: w grupie 1 (PAS 10mg) = 74 osoby (pacjenci rozpoczęli od dawki 10 mg, która mogła być zwiększona do maksymalnie 30 mg co 28 dni), w grupie 2 (PAS 30 mg) = 76 osoby (pacjenci rozpoczęli od dawki 30 mg, która mogła być zwiększona do maksymalnie 40 mg co 28 dni); Badanie Lacroix 2017 zostało ocenione pod względem ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration na niskie w większości domen. Niemożliwa była ocena pod względem zaślepienia uczestników i personelu medycznego oraz zaślepienia osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.

### Skuteczność kliniczna

Wyniki badania Lacroix 2017 odnoszące się do stężenia kortyzolu oraz ACTH wskazują że:

- średnie stężenie wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu równe lub mniejsze od górnej granicy normy, w 7. miesiącu obserwacji odnotowano:
  - u 41,9% (31 osób) osób przyjmujących PAS 10 mg;
  - u 40,8% (31 osób) osób przyjmujących PAS 30 mg;
  - u 52% pacjentów, u których wyjściowe stężenie było wyższe od górnej granicy normy od 1,5 do <2;
  - u 37% i 35% (odpowiednio w grupach PAS 10 mg i PAS 30 mg) pacjentów, u których wyjściowe stężenie było wyższe od górnej granicy normy od 2 do 5 razy.
- średnie stężenie wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu równe lub mniejsze od górnej granicy normy, w 12. miesiącu, obserwowane w grupach, w których odnotowano powyższy punkt końcowy również w 7 miesiącu, odnotowano:
  - u 65% osób przyjmujących PAS 10 mg;
  - u 48% osób przyjmujących PAS 30 mg.
- w grupie PAS 30 mg, podczas niemal wszystkich pomiarów dla mediany poziomu ACTH oraz mediany poziomu kortyzolu w surowicy krwi, odnotowano niższą medianę wartości względem wartości wyjściowych. Mediana poziomu ACTH była wyższa lub równa w stosunku do górnej granicy normy dla badanego parametru natomiast mediana stężenia kortyzolu w surowicy krwi była niższa lub równa w stosunku do górnej granicy normy dla badanego parametru;
- w grupie PAS 10 mg odnotowano (od 3 miesiąca terapii) niższą medianę poziomu ACTH oraz niższą medianę poziomu kortyzolu w surowicy krwi względem wartości wyjściowych. Mediana poziomu ACTH (od 3 miesiąca terapii) była niższa lub równa w stosunku do górnej granicy normy parametru. Mediana poziomu kortyzolu w surowicy krwi była niższa niż górna granica normy dla badanego parametru;
- obu grupach (PAS 10 mg i PAS 30mg) mediana stężenia kortyzolu w ślinie była niższa niż wartość początkowa, natomiast wyższa niż górna granica normy dla tego parametru;
- w grupie PAS 30 mg, wyjściowa mediana stężenia zarówno ACTH, jak i kortyzolu w surowicy krwi była wyższa niż w grupie PAS 10 mg.

W ramach oceny parametrów i objawów klinicznych odnotowano poprawę dotyczącą wszystkich punktów końcowych w 12 miesiącu. Pod uwagę wzięto:

- parametry: ciśnienie tętnicze krwi, BMI (ang. body mass index), obwód w talii, wyniki lipidogramu na czczo, wagi oraz jakości życia związanej ze zdrowiem;

- obserwację wystąpienia: rumienia twarzy, poduszeczki tłuszczowej nad obojczykiem, gromadzenia się tłuszczu w okolicy grzbietowej („karku bawolego”), hirsutyzmu oraz rozstępów.

U pacjentów, u których wykonywano pomiar objętości zmiany nowotworowej w momencie rozpoczęcia uczestniczenia w badaniu oraz po 12. miesiącach obserwacji, objętość guza zmniejszyła się:

- W grupie PAS 10 mg (n=35) o 17,8% (31,0 mm<sup>3</sup>);
- w grupie PAS 30 mg (n=38) o 16,3% (33,5 mm<sup>3</sup>).

Odsetek pacjentów ze zmianami objętości zmiany nowotworowej w 12. miesiącu wynosił:

- z równą lub większą niż 20% redukcją:
  - W grupie PAS 10 mg, 43%;
  - W grupie PAS 30 mg, 47%.
- ze wzrostem objętości zmiany nowotworowej równym lub większym niż 20%:
  - W grupie PAS 10 mg, 9%;
  - W grupie PAS 30 mg, 11%.
- ze zmianą objętości zmiany nowotworowej nie przekraczającą 20% objętości wyjściowej:
  - W grupie PAS 10 mg, 49%;
  - W grupie PAS 30 mg, 42 %.

Mediana spadku średniego stężenia wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu nie była zależna od zmiany objętości zmiany nowotworowej, w 12. miesiącu obserwacji.

Wyniki badania wskazują. Że średnia glikemia na czczo wzrosła w obu grupach po 1 miesiącu obserwacji, w stosunku do wartości wyjściowych. Stężenie hemoglobiny glikowanej HbA1c w 12. miesiącu obserwacji wzrosło w obu grupach, w stosunku do wartości wyjściowych.

W 12. miesiącu obserwacji, 28 z 48 pacjentów (58%) w grupie PAS 10 mg oraz 32 z 54 pacjentów (60%) w grupie PAS 30 mg miało stężenie hemoglobiny glikowanej HbA1c mniejsze niż 7,0%.

Odsetek wśród pacjentów z wyjściową prawidłową tolerancją glukozy (PAS 10 mg-35 pacjentów, PAS 30 mg-31 pacjentów), u których:

- odnotowano przynajmniej raz wynik wskazujący na stan przedcukrzycowy:
  - W grupie PAS 10 mg wyniósł 37%;
  - W grupie PAS 30 mg wyniósł 23%.
- Odnotowano wyniki wskazujące na cukrzycę:
  - W grupie PAS 10 mg wyniósł 54%;
  - W grupie PAS 30 mg wyniósł 68%.

Spośród pacjentów z wyjściowym stanem przedcukrzycowym, w trakcie obserwacji 7 z 12 pacjentów (58%) w grupie PAS 10 mg oraz 11 z 12 pacjentów (92%) z grupy PAS 30 mg, w trakcie obserwacji miało wyniki wskazujące na cukrzycę.

Spośród pacjentów z wyjściową prawidłową tolerancją glukozy lub stanem przedcukrzycowym, 18 z 47 pacjentów (38%) w grupie PAS 10 mg oraz 22 z 43 pacjentów (51%) w grupie PAS 30 mg, na ostatniej wizycie było w trakcie przyjmowania leków przeciwcukrzycowych.

Ośmiu z 11 pacjentów (73%) w grupie PAS 10 mg oraz wszystkie 14 osób (100%) z grupy PAS 30 mg, które wyjściowo miały cukrzycę i nie przyjmowały leczenia przeciwcukrzycowego, były w trakcie leczenia lekami przeciwcukrzycowymi na ostatniej wizycie w trakcie badania.

Dziewięciu z 16 pacjentów (56%) w grupie PAS 10 mg oraz 10 z 19 pacjentów (53%) w grupie PAS 30 mg, które wyjściowo przyjmowały leczenie przeciwcukrzycowe, na ostatniej wizycie w trakcie badania, przyjmowały co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy więcej.

### *Bezpieczeństwo*

W badaniu Lacroix 2017 w grupie PAS 30 mg odnotowano dwa zgony w trakcie trwania badania. Jeden pacjent zmarł z powodu zatoru tętnicy płucnej (30 dni po pierwszej iniekcji pasyreotydu), natomiast drugi z powodu niewydolności sercowo-oddechowej (16 dni po 16. iniekcji pasyreotydu – sytuacja ta miała miejsce w rozszerzonej, otwartej części opisywanego badania). Autorzy badania nie podejrzewają, aby zgony pacjentów były spowodowane terapią pasyreotydem.

W badaniu odnotowano punkt końcowy w postaci jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych u:

- 73 z 74 pacjentów (99%) w grupie PAS 10 mg;
- wszystkich z 76 pacjentów (100%) w grupie PAS 30 mg.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: hiperglikemia, biegunka, kamica żółciowa, cukrzyca oraz nudności.

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u:

- 21 z 74 pacjentów (28%) w grupie PAS 10 mg;
- 17 z 76 pacjentów (22%) z grupy PAS 30 mg.

Ośmiu pacjentów (11%) w grupie PAS 10 mg oraz 4 z (5%) w grupie PAS 30 mg doświadczyło poważnego zdarzenia niepożądanego, które, według autorów badania, mogło mieć związek z zastosowanym leczeniem pasyreotydem.

Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią wystąpiły u:

- 53 z 74 pacjentów (72%) w grupie PAS 10 mg;
- 62 z 76 pacjentów (82%) w grupie PAS 30 mg.

U 17 (23%) w grupie PAS 10 mg oraz u 19 (24%) w grupie PAS 30 mg zdarzenia związane z hiperglikemią miały 3-4 stopień nasilenia.

Nie odnotowano przypadku kwasicy ketonowej związanej z cukrzycą ani nieketonowej hiperglikemii hiperosmolalnej.

Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym lub drogami żółciowymi wystąpiły u:

- 18 z 74 pacjentów (24%) w grupie PAS 10 mg;
- 34 z 76 pacjentów (45%) w grupie PAS 30 mg.

Po dwie osoby w każdej z grup wymagały przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego usunięcia pęcherzyka żółciowego. Spośród pacjentów z prawidłowym wyjściowym wynikiem badania ultrasonograficznego, 13% w grupie PAS 10 mg oraz 36% w grupie PAS 30 mg, na ostatniej ocenie w trakcie obserwacji miało wykrywalne złogi lub kamienie żółciowe.

Po 15 osób w każdej z grup (20%) miało zdarzenia niepożądane związane z bezpieczeństwem wątroby. Nie odnotowano przypadków żółtaczki ani niewydolności wątroby.

Noworozpoznane wydłużenie odstępu QTcF większe niż 480 ms wystąpiło u dwóch (3%) pacjentów w grupie PAS 30 mg. U żadnego z pacjentów, u których zaobserwowano wydłużenie odstępu QTcF

większego niż 480 ms nie odnotowano arytmii ani żadnych klinicznych oznak tego działania niepożądanego.

Po dwóch pacjentów w każdej z grup miało zdarzenia niepożądane w miejscu podania leku, jeden z tych pacjentów wymagał czasowego przerwania terapii i leczenia przeciwbólowego.

Dla pacjentów z dostępnym pomiarem stężenia IGF-1 na początku badania oraz w 3. miesiącu obserwacji, zaobserwowano, że stężenie IGF-1 powyżej normalnego, wyjściowego zakresu wystąpiło u 8 z 66 pacjentów (12,1%) w grupie PAS 10 mg oraz u 7 z 71 pacjentów (9,9%) w grupie PAS 30 mg, natomiast stężenie IGF-1 poniżej normalnego, wyjściowego zakresu wystąpiło u 3 z 66 pacjentów (4,5%) w grupie PAS 10 mg oraz u 3 z 71 pacjentów (4,2%) w grupie PAS 30 mg.

W badaniu przedstawiono również zdarzenia niepożądane, które były przyczyną rezygnacji pacjentów z udziału w badaniu. W grupie PAS 10 mg było to 9 z 74 pacjentów (12%), natomiast w grupie PAS 30 mg było to 10 z 76 pacjentów (13%).

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Signifor, po domięśniowym podaniu leku, zaobserwowano działania niepożądane występujące:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ): zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiperglikemia i cukrzyca; zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, ból brzucha (termin obejmuje ból brzucha i ból w nadbrzuszu); zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: kamica żółciowa; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia (termin obejmuje uczucie zmęczenia i osłabienie),
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość; zaburzenia endokrynologiczne: niewydolność nadnerczy (termin obejmuje niewydolność nadnerczy i zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi); zaburzenia metabolizmu i odżywiania: cukrzyca typu 2, zaburzenia tolerancji glukozy, zmniejszony apetyt; zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, zawroty głowy; zaburzenia serca: bradykardia zatokowa (termin obejmuje bradykardię i bradykardię zatokową), wydłużenie odstępu QT; zaburzenia żołądka i jelit: wzdęcia, wymioty; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie pęcherzyka żółciowego (termin obejmuje zapalenie pęcherzyka żółciowego w tym ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego), cholestaza; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, świąd; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (termin obejmuje ból w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, reakcję w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia); nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych: wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenia aktywności lipazy.
- niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ): nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych: wzrost aktywności amylazy, wydłużenie czasu protrombinowego.

Zgodnie z informacją przedstawioną w ChPL Signifor, dane te zostały przedstawione na podstawie badań z postacią domięśniową pasyreoptydu stosowaną u pacjentów z akromegalią i chorobą Cushinga.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) i Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA).

## *Efektywność technologii alternatywnych*

### Kabergolina

Kabergolina wskazana jest do stosowania, m.in.: w leczeniu gruczolaka przysadki, idiopatycznej hiperprolaktynemii lub zespołu pustego siodła tureckiego, związanego z hiperprolaktynemią.

Zgodnie z ChPL Dostinex, po podaniu leku, zaobserwowano działania niepożądane występujące:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ): wady zastawek serca (w tym cofanie) oraz choroby towarzyszące (zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy; ból głowy, zawroty głowy, pochodzenia ośrodkowego i (lub) obwodowego; nudności, dyspepsja, zapalenie żołądka, ból brzucha; astenia, zmęczenie;
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): senność; depresja; zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu; niedociśnienie ortostatyczne, uderzenia gorąca; zaparcie, wymioty; ból piersi; bezobjawowe zmniejszenia ciśnienia krwi (skurczowe  $\geq 20$  mmHg i rozkurczowe  $\geq 10$  mmHg);

W wytycznych ENDO 2015, odnoszących się do leczenia zespołu Cushinga, wskazano, iż w 2 niewielkich badaniach 30-40% pacjentów po 2-3 latach leczenia kabergoliną, w dalszym ciągu odpowiadali na leczenie i poziom wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu (ang. urinary free cortisol, UFC) utrzymywał się u nich w normie. Natomiast u 29% pacjentów, którzy początkowo reagowali na leczenie, stwierdzono brak wpływu kabergoliny na obniżenie poziomu kortyzolu. Pacjenci przyjmowali kabergolinę w dawce nieprzekraczającej 7 mg/tydz. podawanej doustnie (w 1 badaniu mediana dawki wynosiła 3,5 mg/tydz.; w drugim badaniu średnia dawka wynosiła 2,1 mg/tydz.). Stwierdzono, iż skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, wyniki glikemii na czczo oraz insuliny uległy poprawie. W niewielkiej grupie pacjentów z widocznymi gruczolakami, objętość guza zmniejszyła się lub pozostała niezmienną.

W leczeniu choroby Cushinga, w 2 badaniach, kabergolina stosowana była w połączeniu z innymi lekami. U 12 pacjentów, z hiperkortyzolizmem po TSS kabergolina (podawana w dawce do 3 mg/tydz.), po 6 miesiącach leczenia, znormalizowała UFC u 3 pacjentów. Dodanie ketokonazolu (do 200 mg podawanych 2 razy dziennie) znormalizowało natomiast UFC u 6 z 9 pacjentów niereagujących na leczenie. W innym badaniu, dodanie kabergoliny (do 6 mg/tydz.) do monoterapii pasyreotydem, wpłynęło na normalizację UFC u pacjentów, którzy nie reagowali na leczenie.

W wytycznych ENDO 2015 wskazano, iż istnieje konieczność przeprowadzenia większej liczby badań, aby określić rolę terapii skojarzonych w leczeniu zespołu Cushinga.

W wytycznych AACE/ACE 2014, wskazano, iż kabergolina może być potencjalną alternatywą dla metyraponu w leczeniu choroby Cushinga u ciężarnych, jednakże istnieje konieczność potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania kabergoliny w tej grupie pacjentek. W wytycznych AACE/ACE 2014 wskazuje się także na stosunkowo niski koszt kabergoliny i dobry profil bezpieczeństwa, które mogą predysponować kabergolinę do prowadzenia badań klinicznych na pacjentach z chorobą Cushinga.

### Metyrapon

Metyrapon wskazany jest do stosowania jako badanie diagnostyczne u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH-zależnego zespołu Cushinga, a także jest wskazany w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. Wyniki stężenia prolaktyny w surowicy nie pozwalały przewidzieć długookresowej odpowiedzi UFC.

Zgodnie z ChPL Metopirone, po podaniu leku, zaobserwowano działania niepożądane występujące:

- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zawroty głowy, sedacja, ból głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego, nudności, wymioty;



W wytycznych ENDO 2015, odnoszących się do leczenia zespołu Cushinga, wskazano, iż wpływa na kontrolę poziomu kortyzolu u 50-70% pacjentów z zespołem Cushinga. W badaniu jednośrodkowym (91 pacjentów) długotrwała terapia metyraponem pozwoliła kontrolować hiperkortylozemię w chorobie Cushinga pomimo wzrostu stężenia ACTH w surowicy. Wyniki te zostały następnie potwierdzone w kolejnym badaniu obejmującym 195 pacjentów.

Działanie niepożądane metyraponu występują najczęściej w początkowym okresie stosowania lub w trakcie zwiększania dawkowania. Obejmują głównie zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w przypadku braku hipoadrenalizmu), które występują z rzadkością w przypadku podawania metyraponu wraz z pokarmem lub mlekiem. W przypadku długotrwałej terapii metyraponem, może wystąpić hirsutyzm i trądzik.

Metyrapon podawany był również 195 pacjentkom z zespołem Cushinga, będących w ciąży. Nie stwierdzono widocznych niekorzystnych działań niepożądanych dla matki lub płodu. Natomiast zgodnie z wytycznymi AACE/ACE 2014, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metyraponu u kobiet z chorobą Cushinga i w ciąży nie zostało potwierdzone.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd), w dawce 40 mg, jest zarejestrowany we wskazaniach:

- akromegalią u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny;
- choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna. Na pozytywną relację korzyści do ryzyka stosowania wskazują również eksperci.

#### *Ograniczenia analizy*

Ograniczenia analizy stanowią:

- Odnalezione w wyniku przeglądu randomizowane badania nie są próbami kontrolowanymi, z tych względów nie było możliwe przeprowadzenie ani porównania pośredniego, ani bezpośredniego z wybranymi komparatorami;
- Brak badań odpowiadających dawkowaniu pasyreotydu wskazanym we wniosku, tj. 40 mg. W badaniu Lacroix 2017, pacjenci z 1. grupy przyjmowali pasyreotyd w dawce 10 mg (w późniejszym okresie obserwacji dawka ta mogła zostać zwiększona do 30 mg, a pacjenci z 2. grupy przyjmowali pasyreotyd w dawce 30 mg (w późniejszym okresie obserwacji dawka ta mogła zostać zwiększona do 40 mg. Odsetek pacjentów, którzy stosowali pasyreotyd w dawce 40 mg wynosił 17% spośród uczestników badania Lacroix 2017;
- W zleceniu Ministerstwa Zdrowia nazwa jednostki chorobowej brzmi zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego, natomiast wskazany w zleceniu kod ICD-10 E 24.0 odnosi się do choroby Cushinga pochodzenia przysadkowego. Należy dodać, że na zespół Cushinga składa się kilka jednostek chorobowych, a w podziale kodów ICD-10 nie istnieje zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego. Ze względu na niejasność, Agencja przeprowadziła szeroki przegląd badań, uwzględniając wszystkie jednostki chorobowe zawierające się w zespole Cushinga, w których stosowana była wnioskowana technologia w ramach analizy skuteczności przedstawiono szczegółowe wyniki stosowania w chorobie Cushinga pochodzenia przysadkowego. Niemniej jednak w ramach wyszukiwania odnaleziono badanie Daniel 2018 w którym stosowano pasyreotyd w zespole Nelsona. Badanie jest

jednoramiennie, wielośrodkowe, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu, podawnego m.in. domięśniowo, u dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem Nelsona. Wnioski płynące z wyników badania, są podobne do tych z badania Lacroix 2017, wskazywały na spadek poziomu ACTH w surowicy krwi oraz wzrost glikemii.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Koszt netto jednego opakowania leku (1 ampułki á 40 mg) wynosi [REDACTED], natomiast 3. miesięcznej terapii jednego pacjenta wynosi [REDACTED]. Powyższe koszty po doliczeniu 8% VAT wynoszą odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED].

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd) w dawce 40 mg jest aktualnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniu akromegalia. Podana w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia urzędowa cena zbytu dla pasyreotydu wynosi 11 147,76 zł, natomiast cena hurtowa brutto wynosi 11 705,15 zł.

Koszt brutto 3 miesięcznej terapii alternatywnymi technologiami (metyrapon i kabergolina) wyniosłaby:

- Metyrapon (nazwa handlowa: metopirone) – [REDACTED];
- Kabergolina (nazwa handlowa: dostinex) – od 3 521,88 zł do 5 055,84 zł.

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

Według eksperta liczebność populacji docelowej można określić na 10-15 pacjentów. Oszacowanie to odnosi się do zastosowania leku we wskazaniu (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).

Przyjmując założenie, że z terapii skorzystałoby 10-15 pacjentów, koszt jaki płatnik publiczny musiałby ponieść w celu sfinansowania terapii dla tej grupy chorych wynosiłby:

- dla terapii 3 miesięcznej – od [REDACTED] do [REDACTED] brutto;
- dla rocznej terapii za rok terapii – od [REDACTED] do [REDACTED] brutto.

#### *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 2 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z chorobą Cushinga:

- ENDO (The Endocrine Society) 2015 – wytyczne międzynarodowe;
- AACE/ACE (the American Association of Clinical Endocrinologists) 2014 – wytyczne amerykańskie;

Odnaleziono wytyczne kliniczne odnoszące się do zespołu Cushinga (ang. Cushing's Syndrome), zgodne z kodem klasyfikacji ICD-10: E24 (ENDO 2015) oraz wytyczne odnoszące się do choroby Cushinga (ang. Cushing Disease), zgodne z kodem klasyfikacji ICD-10: E24.0 (AACE/ACE 2014).

W obu odnalezionych wytycznych jako pierwszą linię leczenia zespołu Cushinga (ang. Cushing's Syndrome) bądź choroby Cushinga (ang. Cushing Disease) wskazane jest leczenie chirurgiczne. W przypadku niepowodzenia leczenia lub braku możliwości/przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego rekomendowane jest zastawanie jako drugiej linii leczenia: potwórnego leczenia chirurgicznego i/lub radioterapii i/lub farmakoterapii.

W wytycznych zostały wymienione następujące substancje czynne:

- inhibitory ACTH:
  - kabergolina;
  - pasyreotyd;
  - kwas retinowy.
- inhibitory steroidogenezy nadnerczy:
  - ketokonazol;
  - metyrapon;
  - mitotan;
  - etomidat.
- blokery kortyzolu: mifepriston.

Ponadto w wytycznych AACE/ACE 2014 wskazano możliwe połączenie powyższych substancji stosowanych w ramach terapii łączonych (np. kabergolina + ketokonazol; pasyreotyd + kabergolina; pasyreotyd + kabergolina, a następnie ketokonazol; ketokonazol + metyrapon + mitotan).

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.04.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1249.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Signifor, pasyreotyd, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań a 40 mg we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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 Opinii Rady Przejrzystości nr 108/2018 z dnia 21 maja 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0) oraz raportu nr OT.422.17.2018 Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych