



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PASIREOTIDUM

### INDICAȚIE:

**TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU ACROMEGALIE PENTRU CARE  
O INTERVENȚIE CHIRURGICALĂ NU CONSTITUIE O OPȚIUNE SAU CARE NU A AVUT  
REZULTATE CURATIVE ȘI CARE NU SUNT CONTROLAȚI CORESPUNZĂTOR PRIN  
TRATAMENT CU ALT ANALOG AL SOMATOSTATINEI**

Data depunerii dosarului 16.06.2016

Numărul dosarului 3661

**PUNCTAJ: 80**

---

---



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PASIREOTIDUM

1.2. DC: SIGNIFOR

1.3 Cod ATC: H01CB05

1.4. Data eliberării APP: 24.04.2012

1.5. Deținătorul APP: Novartis Europharm Limited-Marea Britanie

1.6. Tip DCI: orfan

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
Concentrație	20 mg, 40mg, 60 mg pulbere și 2 ml solvent
Calea de administrare	intramusculară
Mărimea ambalajului	1 flac. (din sticlă) de culoare maronie, cu pulb.pt.susp.inj. și o seringă (din sticlă) preumplută, cu solvent + 1 adaptor pt.flac. și un ac de proiectat pt.injecție în siguranță

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	20mg – 11 407,21 RON; 40 mg – 13 336,28 RON 60 mg – 13 336,28 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1 flacon de 20mg – 11 407,21 RON; 40 mg – 13 336,28 RON 60 mg – 13 336,28 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Signifor [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică	Durata medie a tratamentului
Signifor este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu acromegalie pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune sau care nu a avut rezultate curative și care nu sunt controlați corespunzător prin tratament cu alt analog al somatostatinei	Doza inițială recomandată este 40 mg la fiecare 4 săptămâni. Doza poate fi crescută până la maximum 60 mg pentru pacienții la care nivelurile hormonului de creștere (GH) și/sau factorului de creștere de tip insulenic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament cu Signifor la o doză de 40 mg. Rezolvarea reacțiilor adverse suspectate sau a răspunsului exagerat la tratament (IGF-1 < limita normală inferioară) poate necesita o reducere temporară a dozei de Signifor. Doza poate fi redusă fie temporar, fie permanent, cu câte 20 mg	Tratamentul va continua atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

**Pacienți cu insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală

**Pacienți cu insuficiență hepatică:** Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A); în insuficiența hepatică moderată (Child Pugh B) doza inițială recomandată este 20 mg la fiecare 4 săptămâni iar doza maximă 40 mg la fiecare 4 săptămâni. Nu se recomandă administrarea Signifor la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).

**Pacienți în vârstă (≥65 ani):** Datele privind utilizarea Signifor la pacienți cu vârsta mai mare de 65 de ani sunt limitate, dar nu există dovezi care să sugereze că ajustarea dozei este necesară la acești pacienți.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Signifor la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite deoarece nu sunt date disponibile.

Conform metodologiei statistice propuse de Organizația Mondială a Sănătății pe baza codul ATC, doza zilnică definită pentru pasireotidum este DDD= 1,2 mg.

## 2. GENERALITĂȚI PRIVIND ACROMEGALIA

Acromegalia este o patologie în care glanda pituitară produce hormon de creștere în exces și care afectează de obicei adulții cu vârsta cuprinsă între 30 și 50 de ani. În peste 90% din cazuri este cauzată de o tumoră noncancerasă a glandei pituitare. Unul dintre cele mai comune simptome ale bolii este creșterea anormală a mâinilor și picioarelor care determină apariția multiplelor complicații cardiovasculare și respiratorii [2].

Acromegalia este o afecțiune debilitantă pe termen lung care poate pune în pericol viața datorită complicațiilor cardiovasculare și respiratorii și a riscului crescut de apariție a cancerului.

Incidența anuală estimată este 4-6 cazuri la un million de locuitori. În peste 95% din cazuri se datorează unui adenom hipofizar cu celule somatotrope și mai rar unor tumori extrahipofizare (de exemplu pancreatice) care secretă GH (hormon de creștere).

Criterii de diagnostic în acromegalie [3]:

- examen clinic endocrinologic (determinarea semnelor și simptomelor de activitate a bolii)
  - hiperhidroză,
  - artralgii,
  - astenie,
  - cefalee,
  - extremități în curs de lărgire,
  - semne datorate expansiunii tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.
- determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienții diabetici),
- determinarea *insulin-like growth factor* (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România,
- teste de imagistică - rezonanța magnetică nucleară (RMN), tomografie computerizată (CT),
- teste anatomopatologice cu imunohistochimie.

Diagnosticul este de 3 tipuri:

- **pozitiv** - pe baza semnelor clinice fiind certificat prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut raportat la vârstă și sex; în cazul pacienților cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 2,5 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

crescut pentru complicații; există și cazuri de acromegalie cu discordanță între GH și IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii,

- **etiologic** - se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru > 1 cm), rareori un microadenom,
- **de certitudine** - histopatologic, cu imunohistochimia care evidențiază celulele somatotrope.

Au fost identificate 3 cauze care determină apariția următoarelor complicații:

- ◆ excesul de GH și IGF1:
  - cardiovasculare: HTA, cardiomiopatie secundară, aritmii, valvulopatii, insuficiență cardiacă,
  - metabolice: diabet zaharat secundar,
  - respiratorii: apnee de somn,
  - osteoartropatie,
  - sindrom de tunel carpian,
  - polipoza benignă de colon,
- ◆ neurologice (determinate de expansiunea tumorală): sindrom de chiasmă optică, hipertensiune intracraniană,
- ◆ hipopituitarism în grade variate, în cazul macroadenoamelor hipofizare.

Pacienții cu acromegalie netratată au o mortalitate crescută de 2-4 ori față de populația generală.

### 3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE ORFAN

În data de 8 octombrie 2009 medicamentului cu DCI Pasireotidum i s-a acordat, de către Comisia Europeană, statutul de orfan (EU/3/09/670), pentru indicația „tratamentul acromegaliei” în baza îndeplinirii a 3 condiții:

- 1) se administrează într-o patologie considerată gravă;
- 2) există și alte metode alternative de diagnostic, profilaxie sau tratament, la momentul evaluării medicamentului
- 3) boala este rară (nu mai mult de 5 persoane sunt afectate din 10 000 locuitori din UE) sau tratamentul necesită investiții destul de mari.

Pasireotidum este un analog de somatostatină care blochează eliberarea hormonului de creștere și determină reducerea simptomelor și complicațiilor acromegaliei [2].

La momentul desemnării pasireotidului ca medicament orfan, acromegalia afecta aproximativ 1,2 din 10 000 de locuitori din UE, echivalent cu 61 000 pacienți iar principalele opțiuni medicamentoase erau:

- analogii de somatostatină care acționează prin:
  - ◆ inhibarea eliberării hormonului de creștere (octreotidum și lanreotidum),
  - ◆ blocarea efectelor hormonului de creștere (pegvisomant),
- intervenția chirurgicală,



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

- radioterapia (utilizată mai rar).

În 24 aprilie 2012 medicamentul cu DCI Pasireotidum a fost autorizat centralizat cu denumirea comercială Signifor.

În perioada 7-9 octombrie 2014 experții din cadrul Comitetului pentru medicamente orfane au reevaluat medicamentul pentru a stabili dacă mai îndeplinește criteriile pentru menținerea încadrării ca orfan în indicația extinsă: „*tratamentul pacienților adulți cu acromegalie pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune și pentru care tratamentul este controlat inadecvat cu analogi de somatostatină.*”

Concluziile reevaluării au fost următoarele:

- statutul de boală severă a rămas neschimbat,
- prevalența bolii la momentul reevaluării (2 persoane afectate din 10 000 locuitori din UE) a rămas sub pragul valorii prevalenței necesare pentru declararea unui medicament ca orfan (5 persoane afectate din 10 000 locuitori din UE),
- rezultatele studiilor clinice efectuate au evidențiat că pasireotidum prezintă un beneficiu terapeutic semnificativ în acromegalie.

Raportul publicat în 7 ianuarie 2015 pe site-ul Agenției Europene a Medicamentelor reflectă opinia pozitivă a experților în vederea menținerii statutului de orfan pentru medicamentul pasireotidum.

#### 4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL ACROMEGALIEI

Ghidul Societății Americane de Endocrinologie, cosponsorizat de Societatea Europeană de Endocrinologie publicat în anul 2014 reprezintă o actualizare a prevederilor clinice pentru tratamentul acromegaliei consemnate în anul 2012 [4].

Obiectivele terapiei în acromegalie, conform ghidului, vizează:

- controlul secreției excesive a hormonului de creștere (GH) și activitatea IGF-1 (*insulin-like growth factor*),
- reducerea dimensiunii tumorii și prevenirea efectelor locale,
- reducerea semnelor și simptomelor acestei patologii,
- prevenirea sau ameliorarea comorbidităților,
- limitarea sau chiar inversarea consecințelor medicale pe termen lung și prevenirea mortalității premature asociate acromegaliei.

Acromegalia este asociată cu următoarele patologii [5]:

- diabet zaharat,
  - hipertensiune arterială,
  - sindrom de apnee în somn (SAS),
- 
-



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- afecțiuni la nivelul cordului,
- afecțiuni cerebrovasculare.

În scopul atingerii acestor obiective se utilizează următoarele opțiuni terapeutice:

- ❖ intervenția chirurgicală asupra adenomului somatotrop (prin care se realizează vindecarea a cel puțin 80% dintre microadenoame [6]);
  - determină reduceri rapide ale nivelurilor GH și previne creșterea tumorii locale (este considerată o metodă de elecție);
  - se poate utiliza un ligand al receptorului somatostatinei (SRL), preoperator pentru a optimiza rezultatele chirurgiei (până în prezent ameliorarea rezultatelor nu a fost dovedită),
  - se realizează:
    - decompresia locală și reducerea efectelor tumorii asupra țesuturilor înconjurătoare,
    - scăderea rapidă sau normalizarea valorilor GH și IGF,
    - obținerea țesutului patologic pentru analize uletriore,
  - rata de vindecare pentru macroadenom este 40-50% ceea ce reflectă prevalența crescută a expansiunii supraselare și invazia paraselară a sinusurilor cavernoase,
  - chirurgia transsfenoidală este o procedură comună [7],
  - eficacitatea intervenției chirurgicale este evaluată prin măsurarea nivelului IGF-1 și al GH la 12 săptămâni sau mai târziu; toleranța la glucoză administrată oral <1 mcg/l, poate indica controlul biochimic și GH seric aleator <0,14 mcg/l sugerează remisiune; dacă există rezultate discordante, cum ar fi IGF-1 crescut dar nivelul GH normal, repetarea testării poate fi justificată, în special dacă există o suspiciune clinică de boală persistentă; scanarea RMN trebuie efectuată cel mai devreme la 12 săptămâni, după o intervenție chirurgicală,
- ❖ tratamentul medicamentos include: SRL, agoniști dopaminergici și pegvisomant:
  - poate fi utilizat ca prima linie terapeutică la subiecții cu macroadenoame și expansiune extraselară (mai ales în situația invaziei paraselare a sinusurilor cavernoase) sau la pacienții la care intervenția chirurgicală este contraindicată;
  - nu există dovezi privind efectele la nivel local dar în compresia chiasmală, de exemplu, se recomandă tratamentul medicamentos;
  - pentru pacienții care urmează un tratament medicamentos se poate utiliza rezecția chirurgicală pentru a optimiza răspunsul la terapia medicamentoasă [8-9],
  - GH și IGF-1 serice sunt markerii biochimici potriviți pentru SRL și agoniștii dopaminergici; testarea se repetă în funcție de variația dozei la intervale de 8 până la 12 săptămâni,
  - SRL reprezintă pilonul terapiei medicale pentru acromegalie deoarece prezintă eficacitate superioară pentru ameliorarea atât a parametrilor biochimici cât și a comorbidităților,
    - octreotidum are acțiune de scută durată, este administrat subcutanat în doze de 0,05-0,3 mg x 3-4/zi; în vederea evaluării răspunsului și toleranței octreotidului se recomandă



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- 
- administrarea a 0,1 mg x 3/zi timp de 2 săptămâni anterior trecerii la forma depot; determinarea toxicității se poate face și prin administrarea a 1-2 doze de octreotid cu durată scurtă de acțiune,
- formele depot cu durată lungă de acțiune ale SRL sunt octreotidum LAR (intramuscular) și lanreotidum autogel (subcutanat adânc) administrate injectabil lunar; aceste formulări sunt responsabile de normalizarea cu 55% a nivelului GH și cu 67% a nivelului IGF-1[10,11],
  - rezultatele unui studiu clinic au arătat că 63% dintre pacienți au prezentat o reducere semnificativă a tumorii și 54% o reducere a tumorii în 12 săptămâni [12],
  - răspunsul la SRL este corelat invers proportional cu mărimea tumorii și gradul de secreție al GH; dacă nivelul IGF-1 scade excesiv, SRL pot fi administrate la intervale de 6 săptămâni sau mai lungi,
  - măsurarea supresiei GH după administrarea de glucoză în vederea monitorizării eficacității terapiei este neclară,
  - după administrarea de pegvisomant IGF-1 seric trebuie măsurat în vederea monitorizării eficacității dozei; nu mai este necesară evaluarea nivelului GH,
  - bromocriptina și carbegolina sunt agoniști dopaminergici care s-au dovedit eficiente în managementul acromegaliei; ambii sunt administrați oral,
    - bromocriptina normalizează nivelul IGF-1 la aproximativ 8% dintre pacienți; sunt necesare doze crescute,
    - carbegolina (agonist dopaminergic mai selectiv) în doze 1-1,75 mg/săptămână (care pot crește până la 7mg/săptămână) și-a dovedit eficacitatea pentru 40% dintre pacienți,
    - pacienții care prezintă o creștere modestă a IGF-1 seric pot răspunde cel mai bine la terapia cu agoniști dopaminergici,
    - carbegolina utilizată în doze mari (>3 mg/zi) la pacienții diagnosticați cu Parkinson poate determina apariția unui risc crescut de afecțiuni anormale ecocardiografice valvulare [13],
  - pegvisomant este un derivat recombinat al GH uman, agonist cu selectivitate crescută a receptorului GH care determină reducerea nivelului IGF-1 și creșterea nivelului GH circulant; de aceea IGF-1 și nu GH este folosit pentru monitorizarea răspunsului biochimic la terapie,
    - rezultatele unui studiu clinic în care au fost înrolați 1288 pacienți au demonstrat că administrarea pegvisomant-ului a determinat controlul IGF-1 la 63% dintre pacienți; sub tratamentul cu pegvisomant s-a obținut controlul biochimic la 31% dintre subiecți [14,15],
    - datorită eficacității pegvisomantului a fost recomandată utilizarea ca primă opțiune terapeutică pentru terapia medicală adjuvantă la pacienții care recidivează după intervenția chirurgicală,



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- 
- tratamentul cu pegvisomant poate determina valori anormale la testele hepatice (valori chiar de 3 ori mai mari ale transaminazelor au fost observate la 5,2% dintre subiecți); dacă această creștere este mai mare se recomandă întreruperea tratamentului cu pegvisomant;
  - alte reacții adverse mai puțin comune au fost: simptome similare gripei, reacții alergice locale și lipohipertrofie locală,
  - în cazul dezvoltării rezistenței la analogi de somatostatină se recomandă:
    - ✓ utilizarea altei formulări (de exemplu octreotidum LAR 60mg lunar) pentru ameliorarea ratelor de remisie biochimică (rezultat confirmat la aproximativ 1/3 dintre pacienți),
    - ✓ asocierea pegvisomant sau carbegolinum terapiei cu SRL pentru obținerea unui efect cumulat:
      - prin asocierea pegvisomant + SRL se obține controlul biochimic la peste 58% dintre subiecți iar prin reducerea dozelor ambelor medicamente o optimizare a raportului cost/beneficiu,
      - carbegolinum + SRL determină normalizarea nivelului IGF-1 la aproximativ 50% dintre pacienți, mai ales la cei cu creșteri modeste ale IGF-1,
    - ✓ folosirea tehnicii de excizare chirurgicală,
    - ✓ la pacienții care prezintă rezistență totală la SRL se poate folosi pegvisomant,
    - ✓ utilizarea radioterapiei,
  - ❖ radioterapia hipofizară (rol adjuvant)
    - metodă de elecție în cazul eșecului intervenției chirurgicale și al tratamentului medicamentos,
    - urmărește limitarea administrării tratamentului pe tot parcursul vieții,
    - poate fi clasificată în:
      - radioterapie convențională fracționată
        - tratamentul cu SRL va fi oprit pe perioada utilizării radioterapiei deoarece se consideră că ar putea fi radioprotective,
        - este contraindicată în hypopituitarism; acesta care poate fi identificat la aproximativ 50% dintre pacienți într-o perioadă de 5 până la 10 ani,
        - au mai fost raportate: tumori secundare induse de radioterapie și radionecroză la mai puțin de 2% dintre pacienții care au urmat terapia convențională cu radiații [16],
      - radiochirurgie stereotactică:
        - utilizează metodele Gamma Knife (rate de remisie de 10-60% pe o perioadă de 5 ani), CyberKnife și un accelerator linear care transmite protoni cu energie mare,
        - se folosește dacă tumora se află la distanță mică de chiasmul optic iar expunerea depășește 800 cGy.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

S-a recomandat terapia medicamentoasă cu SRL mai ales pentru pacienții recent diagnosticați și în general utilizarea unei abordări multimodale pentru gestionarea cu succes a bolii pentru majoritatea pacienților.

#### 5. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS COMPENSAT ÎN ROMÂNIA PENTRU ACROMEGALIE

Medicamentele care pot fi indicate în acromegalie și sunt incluse în lista DCI-urilor rambursabile, sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, secțiunea C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință”, punctul G22 „Boli endocrine (gușă endemică, insuficiență suprarenală cronică, diabetul insipid, mixedemul adultului, tumori hipofizare cu expansiune supraselară și tumori neuroendocrine)” sunt: bromocriptinum (poziția 1), carbegolinum (poziția 2), pegvisomantum (poziția 3), octreotidum (poziția 5), lanreotidum (poziția 6)[17].

La data întocmirii acestui raport DCI Carbegolinum nu figura în Nomenclator și nici în CaNaMed publicat în aprilie 2016.

Medicamentul cu DCI Pasireotidum a fost inclus în sublista C, secțiunea C2, punctul G22, poziția 13 pentru indicația „tratamentul pacienților adulți cu boală Cushing pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune sau la care o intervenție chirurgicală a eșuat”.

Menționăm că solicitantul dorește includerea medicamentului cu DCI Pasireotidum în secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”.

#### 6. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Pasireotidum este rambursat în 12 țări ale Uniunii Europene (procentul de rambursare 100%): Austria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Slovacia, Spania, Suedia, Ungaria.

#### 7. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizat în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25
<b>Total Punctaj</b>	<b>80</b>



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

## 8. CONCLUZIE

Conform Ord.M.S. 387/2015 care modifică și completează Ord.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Pasireotidum **întrunește punctajul de admitere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, SECȚIUNEA C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”.

## 9. MENȚIUNE DETM

Raportul a fost completat ca urmare a informațiilor suplimentare primite în data de 24.08.2016 de la Novartis Pharma Services România S.R.L. conform cărora s-a obținut rambursarea în alte două state membre ale UE: Slovacia și Spania. În consecință medicamentul Pasireotidum este acum rambursat în 14 țări europene.

## 10. RECOMANDĂRI

Este necesară elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Pasireotidum având indicația „*tratamentul pacienților adulți cu acromegalie pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune sau care nu a avut rezultate curative și care nu sunt controlați corespunzător prin tratament cu alt analog al somatostatinei*”.

### Referințe bibliografice

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului *Signifor* [http://www.ema.europa.eu/docs/ro\\_RO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002052/WC500128056.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002052/WC500128056.pdf),
2. European Medicines Agency, Committee for Orphan Medicinal Products, *Public Summary of Opinion on Orphan designation. Pasireotide for the treatment of acromegaly*, 2 March 2015, EMA/COMP/454500/2009 Rev.2, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006177.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006177.pdf);
3. Ministerul Sănătății, Casa Națională de Asigurări de Sănătate, Ordin 1301/500/2008 *pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008*, cu modificările și completările în vigoare, M.Of. Partea I, nr. 255 din 8 aprilie 2014,



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

4. Katznelson L, *Diagnosis and Management of Acromegaly in 2014 (Update from 2012)*, US Endocrinology, [http://www.touchendocrinology.com/sites/www.touchendocrinology.com/files/LaurenceKatznelson\\_0\\_0.pdf](http://www.touchendocrinology.com/sites/www.touchendocrinology.com/files/LaurenceKatznelson_0_0.pdf),
5. Katznelson L, Laws ER Jr., Melmed S, et al., *Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, J Clin Endocrinol Metab, 2014; 99:3933–51,
6. Starke RM et al., *Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission*, J Clin Endocrinol Metab, 2013; 98:3190–8,
7. Jane JA Jr. et al., *Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome*, J Clin Endocrinol Metab, 2011;96:2732–40,
8. Katznelson L, *Drug insight: Primary medical therapy of acromegaly*, Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2006;2:109–17;
9. Karavitaki N, Turner HE, Adams CB, et al., *Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide*, Clin Endocrinol, 2008;68:970–5;
10. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al., *Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial*, J Clin Endocrinol Metab, 2014;99:1282–90;
11. Colao A, Bronstein M, Freda P, et al., *Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study*, J Clin Endocrinol Metab, 2014:jc20132480;
12. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, et al., *Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis*, J Clin Endocrinol Metab, 2005;90:4465–73;
13. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E, *Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation*, N Engl J Med, 2007;356:29–38;
14. Colao A, Bronstein M, Freda P, et al., *Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study*, J Clin Endocrinol Metab, 2014:jc20132480;
15. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, et al., *Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY*, J Clin Endocrinol Metab, 2012;97:1589–97;
16. Rowe J, Grainger A, Walton L, et al., *Risk of malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery*, Neurosurg, 2007;60:60–5; discussion 5–6;
17. HOTĂRÂRE Nr. 720 din 9 iulie 2008, pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, text în vigoare din 23 octombrie 2015

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu