



Rekomendacja nr 100/2014

z dnia 31 marca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie pegwisomantu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: D35.2 (nowotwór niezłośliwy (przysadka)), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie pegwisomantu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: D35.2 (nowotwór niezłośliwy (przysadka)), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie pegwisomantu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: D35.2 (nowotwór niezłośliwy (przysadka)), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu, zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonistą receptora hormonu wzrostu. Jest wysoce wybiórczy dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, w tym z receptorem dla prolaktyny.

Pegwisomant, uzyskał status leku sierocznego w akromegalii. Wytyczne międzynarodowe wskazują na możliwość jego stosowania w III-IV linii leczenia, ze słabymi rekomendacjami co do skuteczności.

W 2011r. Prezes Agencji wydał rekomendację wskazującą na zasadność usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej (rozumianego, jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert (pegwisomant)”.

W grudniu 2013 roku Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, wydał rekomendację uzasadniającą usunięcie wnioskowanego świadczenia z finansowania w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” we wskazaniu identyfikowanym kodem ICD-10 D44.3 (Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)).



Od czasu wydania wspomnianych rekomendacji nie ukazały się dane uzasadniające ich zmianę.

Nie odnaleziono publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pegwisomantu we wskazaniu D35.2 nowotwór niezłośliwy (przysadka).

Przedmiot wniosku

Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w tym pegwisomantu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: D35.2 (nowotwór niezłośliwy (przysadka)), wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Przysadka jest gruczołem wydzielania wewnętrznego położonym w siodle tureckim na podstawie mózgu. Odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy u ludzi nadzorując, między innymi, tak ważne procesy, jak: wzrost, rozmnażanie i metabolizm. Zbudowana jest z dwóch części: gruczołowej (przedni płat przysadki) i nerwowej (tylny płat przysadki). Większość guzów przysadki rozwija się

z części gruczołowej, która jest zbudowana z pięciu typów komórek: somatotropowych (GH), laktotropowych (PRL), kortykotropowych (ACTH), tyreotropowych (TSH) i gonadotropowych (FSH, LH).

Wnioskowane wskazanie dotyczy nowotworów niezłośliwych przysadki (D 35.2).

Nie spotyka się w praktyce guzów złośliwych (tworzących inwazyjne przerzuty odległe). Guzy przysadki to prawie zawsze łagodne gruczolaki klasyfikowane według wielkości i komórki pochodzenia. Zmiany mniejsze niż 1 cm zalicza się do mikrogruczolaków (microadenomas), większe zmiany to makrogruczolaki (macroadenomas). Prolaktyna, hormon adrenokortykotropowy, hormon stymulujący tarczycę, hormon luteinizujący, hormon filikulotropowy, hormon wzrostu są wydzielane przez komórki z przedniego płata przysadki i guz może tworzyć się z każdego z tych typów komórek.

Pacjentów z guzami przysadki charakteryzują:

- nadmierne wydzielanie hormonów (na przykład, prolaktynoma, Choroba Cushinga, akromegalia),
- objaw efektu masy spowodowany uciskiem guza na sąsiednie struktury (na przykład defekty w polu widzenia),
- niedobory hormonu wywołane przez nowotwór uszkodzający inne rodzaje komórek w przysadce.

Guzy mogą być również wykrywane przypadkowo w obrazowaniu radiologicznym.

Gruczolaki przysadki wg różnych źródeł stanowią od 10 do 25% wykrywanych guzów mózgu. Ocenia się, że spośród nich 5% to gruczolaki wydzielające hormon wzrostu (GH, somatotropina), a kolejne 5% wykazuje mieszane wydzielanie GH oraz innych hormonów, najczęściej prolaktyny (PRL). Ujawnienie się choroby przed zakończeniem wzrostu kości powoduje gigantyzm, po zamknięciu nasad kości długich – akromegalię

Opis wnioskowanego świadczenia

Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonistą receptora hormonu wzrostu. Pegwisomant wiąże się z receptorami hormonu wzrostu na powierzchni komórki blokując wiązanie się hormonu wzrostu z receptorem i zapobiegając przekazaniu sygnału do wnętrza komórki.

Pegwisomant jest wysoce wybiórczy dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, w tym z receptorem dla prolaktyny.

Zahamowanie działania hormonu wzrostu przez pegwisomant prowadzi do obniżenia stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu - I (IGF-I) w surowicy, jak również innych powstających w wyniku stymulacji hormonalnej białek takich jak wolne IGF-I, wrażliwa na działanie kwasu podjednostka IGF-I (ALS) i białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 3 (IGFBP-3).

Produkt leczniczy Somavert jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Pegwisomant uzyskał status leku sierocego w leczeniu akromegalii w 2001 roku.

Alternatywna technologia medyczna

Alternatywne interwencje rekomendowane we wskazaniu D35.2 - nowotwór niezłośliwy (przysadka):

Chirurgia, radioterapia – leczenie radykalne jest leczeniem z wyboru.

Farmakoterapię stosuje się jako leczenie uzupełniające oraz u chorych którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego:

- Analogi somatostatyny - okreotydy, lanreotydy – wykazują ok. 50% skuteczność w obniżaniu poziomu IGF1, redukcja wielkości guza;
- Agonisty dopaminy - skuteczność w obniżaniu IGF-1 i redukcji obj. guza < 20%;
- Terapia skojarzona analogami somatostatyny i pegwisomantem (mniejsze dawki) – porównywalna do monoterapii pegwisomantem skuteczność obniżania poziomu IGF-1, redukcja wielkości guza.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania pegwisomantu rozpoznaniu ICD-10: D35.2, przeprowadzono wyszukiwanie w dostępnych bazach informacji medycznych.

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, w kierowano się następującymi kryteriami: populacja to chorzy z rozpoznaniem: D35.2 nowotwór niezłośliwy (przysadka); Interwencja: pegwisomant, somavert. Nie ograniczono komparatora, punktów końcowych, rodzaju publikacji. Ze względu na ograniczenia czasowe nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty. Przy wyszukiwaniu uwzględniono ograniczenia językowe – włączano publikacje jedynie w języku polskim i angielskim.

Nie odnaleziono publikacji dotyczących skuteczności pegwisomantu we wskazaniu D35.2 nowotwór niezłośliwy (przysadka).

Bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono publikacji dotyczących skuteczności pegwisomantu we wskazaniu D35.2 nowotwór niezłośliwy (przysadka).

W celu odnalezienia dodatkowych informacji przeszukano strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków oraz Agencji ds. Żywności i Leków USA. Zwraca się tam uwagę na szereg działań niepożądanych, zawartych już w CHPL, m.in.: wzrost poziomu transaminaz, powiększenie guza, zaburzenia glikemii, choroba Meniere'a, reakcje nadwrażliwości, odczyny miejscowe.

Guzy przysadki wydzielające hormon wzrostu mogą czasem rozrastać się wywołując poważne powikłania (np. ograniczenie pola widzenia). Leczenie preparatem Somavert nie zmniejsza rozmiarów guza. Wszyscy pacjenci z guzem przysadki powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą w czasie leczenia, aby zaobserwować ewentualny rozrost guza.

Somavert jest silnym antagonistą hormonu wzrostu. Stosowanie preparatu Somavert może spowodować niedobór hormonu wzrostu, mimo że obserwowane stężenia hormonu wzrostu będą

podwyższone. Należy monitorować stężenia IGF-I w surowicy i utrzymywać je w zakresie odpowiednim do wieku poprzez dostosowanie dawek leku Somawert.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W wyniku wykonanego przeszukiwania baz informacji medycznej, w dostępnej literaturze nie odnaleziono doniesień o stosowaniu preparatu pegvisomant we wskazaniu D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka). Nie znaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani dotyczących finansowania dla preparatu pegvisomant we wskazaniu D35.2 nowotwór niezłośliwy (przysadka) innych niż wskazujących na możliwość stosowania go w gruczolakach przysadki wydzielających hormon wzrostu, co było przedmiotem rozważań Rady Przejrzystości w lutym 2011 oraz w grudniu 2013.

Z uwagi na brak informacji o możliwości stosowania, skuteczności oraz dawkowaniu, długości terapii pegvisomantem we wnioskowanym wskazaniu, odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z Narodowego Funduszu Zdrowia nie uzyskano danych dotyczących ilości wydawanych zgód oraz wysokości kwot przeznaczanych rocznie w ostatnim okresie na leczenie pegvisomantem pacjentów z rozpoznaniem D 35.2.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie znaleziono w literaturze zastosowań preparatu pegvisomant w niezłośliwych nowotworach przysadki.

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych związanych z wnioskowanym wskazaniem. Rekomendacja polska oraz dwie inne (The Endocrine Society's Clinical Guidelines The Endocrine Society, 2011 i European Society of Endocrinology and The Pituitary Society The Endocrine Society's Clinical Guidelines 2011) nie wymieniają pegvisomantu z nazwy, 5 rekomendacji wskazuje na możliwość stosowania pegvisomantu w leczeniu akromegalii, dwie rekomendacje (Alberta Health Service Alberta Provincial CNS Tumour Team CLINICAL PRACTICE GUIDELINE 2012 oraz Drug treatment of pituitary tumours, Australian Prescriber, 2009) wskazują, że pegvisomant jest skuteczny w leczeniu gruczolaków wydzielających GH skutecznie kontroluje poziom IGF-1 u 90 % pacjentów.

Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego 2007 – PTE rekomenduje stosowanie przed zabiegiem operacyjnym analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu (Sandostatin LAR® lub Somatuline Autogel®) w celu normalizacji poziomu lub możliwie maksymalnego obniżenia stężeń GH i IGF-1.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych wydanych przez instytucje zajmujące się oceną HTA.

INAMI 2003-2006, oraz francuski HAS 2004 pozytywnie rekomendują finansowanie pegvisomantu w leczeniu akromegalii u pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie operacyjne i / lub radioterapię, u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie było tolerowane. Rekomendacja HAS z 2013 roku podkreśla ograniczoną wartość kliniczną pegvisomantu w leczeniu akromegalii.

Dwie rekomendacje Scottish Medicines Consortium 2005,2006 oraz The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC 2006) nie rekomendują finansowania terapii pegvisomantem, ponieważ nie jest kosztowo- efektywna w porównaniu do dostępnych terapii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.01.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej podanie pegvisomantu we wskazaniu określonym

kodeksem ICD-10: D 35.2, wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31 e ust. 1 art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 111/2014 z dnia 31 marca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: pegvisomantu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D35.2.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2014 z dnia 31 marca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: pegvisomantu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D35.2.
2. Pegvisomant we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D35.2 (Nowotwór niezłośliwy (przysadka). Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. AOTM-BP-431-2/2014.