



Opinia nr 10/2018

z dnia 22 marca 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Sandostatin LAR (octreotide) we wskazaniu: oponiak mózgu z ekspresją receptorów somatostatyny (ICD10: D32.0), 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 Sandostatin LAR (octreotide) we wskazaniu: oponiak mózgu z ekspresją receptorów somatostatyny (ICD10: D32.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Sandostatin LAR (octreotide) we wskazaniu: oponiak mózgu z ekspresją receptorów somatostatyny (ICD10: D32.0).

Do analizy klinicznej włączono dwa badania eksperymentalne jednoramienne (Chamberlain 2007 i Simó 2014) oraz jedno obserwacyjne dotyczące skuteczności praktycznej (Schulz 2011). U około 44% pacjentów w obu badaniach dot. skuteczności klinicznej odnotowano 6-miesięczne przeżycie bez progresji (PFS6). Mediana przyjętych cykli leczenia wyniosła w badaniu Chamberlain 2007: 4,5 cykli leczenia, natomiast w badaniu Simó 2014: 3 cykle leczenia. Mediana czasu do progresji w badaniu Schulz 2011, ocenianym w ramach skuteczności praktycznej, wyniosła 115 miesięcy w przypadku 5 pacjentów. Interpretując powyższe wyniki warto mieć na uwadze ograniczenia analizy, wśród których najważniejsze to mała liczebność populacji badanej, niepełne odzwierciedlenie populacji docelowej oraz błędy w publikacjach.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono dla ocenianego wskazania badań porównujących bezpośrednio zastosowanie oktreotydu vs inne analogi somatostatyny. W jednoramiennym badaniu eksperymentalnym II fazy dotyczącym pasyreotydu, który stanowi komparator dla ocenianej interwencji, PFS6 wyniósł 32% ogółem, natomiast



w subpopulacjach wg stopnia zaawansowania zgodnie z WHO odpowiednio: 17% w grupie pacjentów z II/III stopniem zaawansowania oraz 50% w grupie z I stopniem zaawansowania.

Należy wskazać, że leczeniem z wyboru w ocenianym wskazaniu jest leczenie chirurgiczne. Jeśli nie jest ono możliwe lub gdy leczenie to nie miało radykalnego charakteru zalecana jest radioterapia. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, ewentualna farmakoterapia, w tym analogami somatostatyny, jest zarezerwowana dla przypadków nawracających oponiaków mózgu lub wykazujących progresję, które są odporne na leczenie chirurgiczne i radioterapię.

Biorąc pod uwagę konkurencyjność cenową, koszt stosowania pasyreotydu jest prawie trzykrotnie wyższy niż stosowania oktreotydu, co wskazuje na konkurencyjność cenową ocenianej technologii.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sandostatin LAR (octreotide) wskazaniu: oponiak mózgu z ekspresją receptorów somatostatyny (ICD10: D32.0) 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

Oponiaki (ang. meningiomas) to jedne z najczęstszych nowotworów mózgu (stanowią około 1/3 pierwotnych guzów wewnątrzczaszkowych). Charakteryzują się różną szybkością wzrostu oraz stopniem złośliwości. Największe zagęszczenie komórek meningealnych (z których zbudowane są komórki nowotworu) stwierdzono w kosmkach pajęczynówki w zatokach opony twardej, otworach dla nerwów czaszkowych, środkowym dole czaszki i blaszce sitowej. W większości mają charakter łagodny i poddają się dobrze leczeniu operacyjnemu. Oponiaki złośliwe są rzadkie, ale agresywne, przerzuty narządowe występują u około połowy pacjentów (zwykle w kościach, wątrobie i płucach).

Wyróżnia się kilka podtypów oponiaków, jednak tylko wybrane mają znaczenie pod względem rokowania: oponiaki jasnokomórkowe (bardziej agresywne), oponiaki wydzielnicze (nasilony obrzęk mózgu), oponiaki brodawkowe i pałeczkowate (traktowane jako guzy złośliwe).

Oponiaki rozwijają się na zasadzie wieloetapowego procesu, który obejmuje aktywację onkogenów, oraz zahamowanie ekspresji genów supresorowych guza.

Czynnikami ryzyka rozwoju oponiaków jest radioterapia oraz prawdopodobnie endogenna i egzogenna stymulacja hormonami estrogeny i progesteronu.

Oponiaki mózgu, niezależnie od histologii i klasyfikacji wykazują ekspresję receptorów somatostatyny (ang. SSTRs). Istnieje kilka podtypów tych receptorów, SSTR1 – SSTR5. Oponiak wykazuje najwyższą ekspresję względem receptora SSTR2.

WHO dzieli oponiaki mózgu na 3 stopnie:

- Stopień I – stanowią większość spotykanych oponiaków mózgu, charakteryzują się niskim wskaźnikiem mitotycznym (mniej niż 4-10 na HPF (pole mikroskopowe przy dużym powiększeniu, ang. high power fields)), brak jest śladów inwazji mózgu;
- Stopień II – stanowią od 5-15% spotykanych oponiaków mózgu, charakteryzują się umiarkowanym wskaźnikiem mitotycznym (4-19 na HPF) lub śladami inwazji mózgu lub 3 z 5 poniższych patologii: spontaniczna martwica, nieschematyczny rozrost komórek, małe komórki, wysoka liczba komórek, widoczne jądra komórkowe;

- Stopień III – stanowią 1-2% spotykanych oponiaków mózgu, wysoki wskaźnik mitotyczny (powyżej 20 na HPF) lub poniższe patologie: oponiak brodawkowy lub rombowy. Widoczna histologia sakromatyczna lub rakowocząca.

Większość guzków rozpoznaje się w 6. i 7. dekadzie życia, natomiast stosunek kobiet do mężczyzn u których występują guzy wynosi od 3:2 do 2:1. Oponiaki u dzieci występują rzadko lecz znacznie częściej u chłopców niż u dziewcząt. Mnogie oponiaki występują u 5-15% pacjentów, zwłaszcza u osób z NF-2. Ponad 90% guzów umiejscowionych jest wewnątrzczaszkowo, a 10% wewnątrz kanału kręgowego.

Rozpowszechnienie opisywanego schorzenia w Stanach Zjednoczonych zostało oszacowane na 97,5 pacjenta na 100 000 badanych. Nie znaleziono danych epidemiologicznych na temat występowania oponiaków mózgu w Polsce.

Zgodnie z informacją przedstawioną na stronie Orphanet, rozpowszechnienie choroby wynosi 1-9/100 000. Choroba jest określana jako choroba rzadka. Niemniej, rozpoznanie na stronie Orphanet jest przypisane do innego kodu ICD-10, tj. 32.9 (opony nieokreślone), niż kod podany w zleceniu MZ D32.0 – opony mózgowie.

W większości przypadków oponiaka mózgu rokowania są dobre. Wynika to z faktu, że jedynie 1-3% tego rodzaju guzów wykazuje tendencję do złośliwienia, stąd nie stanowią one bezpośredniego zagrożenia dla życia pacjenta. W przypadku rosnących guzów konieczne jest ich doszczętne usunięcie. Możliwe są wówczas nawroty, więc pacjenci poddawani są regularnym kontrolom przez wiele lat i w razie konieczności kwalifikowani na kolejne zabiegi operacyjne.

Alternatywne technologie medyczne

We wnioskowanym wskazaniu nie ma obecnie zarejestrowanych technologii farmakologicznych.

Pierwszą linią leczenia oponiaków mózgu jest leczenie chirurgiczne, które w większości przypadków zapewnia wystarczające leczenie. W przypadku guzów nieoperacyjnych lub jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego, gdy leczenie to nie miało radykalnego charakteru stosowana jest również radioterapia.

Na 4 odnalezione rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z oponiakami mózgu, trzy odnosiły się do farmakoterapii. Jedna (NCCN 2017) rekomendowała stosowanie farmakoterapii, w tym leczenia analogami somatostatyny w przypadku nawracających oponiaków mózgu lub wykazujących progresję, które są odporne na leczenie chirurgiczne i radioterapię. Dwie spośród odnalezionych rekomendacji wskazują, że obecne dowody stosowania farmakoterapii we wnioskowanym wskazaniu są ograniczone. Polskie rekomendacje nie wskazują na farmakoterapię, jako na technologię możliwą do zastosowania.

Jako komparator dla oktreotydu przyjęto pasyretyd, który jest analogiem somatostatyny i podobnie jak oktretyd, nie posiada rejestracji w tym wskazaniu.

Z uwagi na charakter zlecenia należy przyjąć, że wszystkie finansowane technologie zostały wyczerpane lub nie ma możliwości ich zastosowania.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Oktretyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez gruczoły wydzielania wewnętrznego żołądka, jelit i trzustki.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Sandostatin LAR wskazany jest w leczeniu pacjentów z:

- akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii;
- hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki;
- zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części przelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym;
- gruczolakami przysadki wydzielającymi TSH:
 - gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i (lub) radioterapii;
 - u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie;
 - u pacjentów napromienianych, aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność.

Wnioskowane wskazanie, *oponiak mózgu z ekspresją receptorów somatostatyny*, nie jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi (wnioskowane zastosowanie byłoby zastosowaniem *off-label*).

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

Zidentyfikowano dwa badania kliniczne prowadzone w obrębie populacji zbliżonej do docelowej populacji wykorzystane do oceny skuteczności klinicznej:

- Simó 2014 – jednoramienne badanie eksperymentalne II fazy prospektywne, jednoośrodkowe; interwencja: oktreotyd w podaniu domięśniowym; liczba pacjentów: 9 (ze stopniem złośliwości wg WHO: II=5, III=4); mediana wieku pacjentów: 65 lat; okres obserwacji jest nieznanym, natomiast mediana liczby przyjętych cykli terapii wynosiła 3;
- Chamberlain 2007 – jednoramienne badanie prospektywne eksperymentalne, wieloośrodkowe; interwencja: oktreotyd w podaniu domięśniowym; liczba pacjentów: 16 (ze stopniem złośliwości wg WHO: I=8, II=3 oraz III=5); mediana wieku pacjentów 58 lat; okres obserwacji jest nieznanym, natomiast mediana liczby przyjętych cykli terapii wynosiła 4,5;

Do oceny skuteczności praktycznej wykorzystano jedno badanie:

- Schulz 2011 – badanie prospektywne obserwacyjne; liczba pacjentów: 8 z oponiakami podstawy czaszki, z I stopniem złośliwości wg WHO; pacjenci nie byli poddani wcześniej radioterapii i nie przyjmowali chemioterapii lecz byli leczeni chirurgicznie.

Skuteczność kliniczna

W procesie oceny wzięto pod uwagę następujące punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*);
- Przeżycie bez progresji w okresie 6 miesięcy (ang. *progression free survival, PFS6*);
- Czas do wystąpienia progresji (ang. *time to progression, TTP*).

W obydwu badaniach 6-miesięczne przeżycie wolne od progresji wystąpiło u około 44% pacjentów.

Chamberlain 2007

W ramach badania odnotowano 8 zgonów z czego ostatni został odnotowany po 8 cyklach leczenia natomiast mediana OS=7,5 miesiąca. Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 5,0 miesięcy. Progresję po 3 cyklach leczenia odnotowano u 6 spośród 16 chorych (37,5%). Ponadto autorzy publikacji wskazali, że progresja choroby była przyczyną przerwania leczenia u 7 chorych (43,8%). Wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie odnotowano u 5, spośród 16 pacjentów (31,3%).

Simó 2014

W ramach badania odnotowano 7 zgonów natomiast mediana OS wynosiła 14,5 miesiąca (obliczenia Agencji). Mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła: 4,2 miesiąca. Po 10 mies. obserwacji progresja choroby wystąpiła u wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu (9 chorych), natomiast progresja jako najlepsza odpowiedź radiograficzna dotyczyła 6 pacjentów (66,7%). Odpowiedź częściowa w ocenie radiograficznej nie wystąpiła u żadnego z leczonych, ponadto autorzy wskazali również brak poprawy neurologicznej.

Skuteczność praktyczna

Skuteczność praktyczna została oceniona na podstawie 1 badania obserwacyjnego.

Shulz 2011

Stabilizację choroby osiągnięto u 7 pacjentów. Dwóch pacjentów, pomimo stabilizacji choroby, zakończyło terapię oktreotydem (u jednego wystąpiła depresja, a u drugiego ubezpieczenie zdrowotne nie obejmowało dalszego leczenia). Mediana czasu do progresji w przypadku 5 pacjentów, którzy kontynuowali terapię osiągnęła 115 miesięcy. U jednego pacjenta zaobserwowano wzrost guza po upływie 60 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Nie zaobserwowano regresji guza (potwierdzonej badaniem MRI) oraz nie odnotowano klinicznej poprawy podczas terapii oktreotydem. Sandostatin LAR był dobrze tolerowany, z wyjątkiem 1 pacjenta, który doświadczył zaburzeń psychicznych.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania Chamberlain 2007 nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem lecz odnotowano 3 przypadki reakcji 2. stopnia toksyczności. W badaniu Simó 2014 u żadnego z pacjentów nie wystąpiły reakcje o takim nasileniu, odnotowano biegunkę < 2. stopnia toksyczności u 5 chorych, nie stwierdzono natomiast innych reakcji związanych z leczeniem. W obydwu publikacjach podano, że żaden z pacjentów nie wymagał redukcji dawki leku.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Sandostatin LAR do działań niepożądanych występujących:

- Bardzo często ($\geq 1/10$) należą zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, bóle brzucha, nudności, zaparcia, gazy), zaburzenia układu nerwowego (bóle głowy), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (kamica żółciowa), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hiperglikemia) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (reakcje w miejscu wstrzyknięcia);
- Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$) należą zaburzenia żołądka i jelit (niestrawność, wymioty, wzdęcia, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwienie kału), zaburzenia układu nerwowego (zawroty głowy), zaburzenia endokrynologiczne (niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (zapalenie pęcherzyka żółciowego, błotko żółciowe, hiperbilirubinemia), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, brak łaknienia) oraz osłabienie.

Na stronie FDA (Agencja Żywności i Leków, ang. Food and Drug Administration) odnaleziono informację z 2015 r. dotyczącą występowania zapalenia pęcherzyka żółciowego podczas stosowania analogów somatostatyny.

W ramach PSUR (Okresowy raport o bezpieczeństwie, ang. periodic safety update report) nie odnaleziono incydentów mających wpływ na bezpieczeństwo leczenia lekiem Sandostatin LAR, w związku z czym profil korzyści-ryzyka pozostaje pozytywny. Rekomendacja wskazuje, że stosowanie wnioskowanego produktu leczniczego w trybie *off-label* wymagają dokładnego monitorowania.

W ramach komunikatów WHO odnaleziono na stronie *VigiAccess* zestawienie działań niepożądanych, według którego najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania, zaburzenie żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia takie jak: wzrost / spadek ciśnienia

krwi, spadek masy ciała, wzrost / spadek tętna, spadek temperatury ciała. Dane te pokrywają się z danymi pochodzącymi z ChPL Sandostatin LAR.

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla oktreotydu na stronach EMA oraz URPL.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ze względu na fakt, że wnioskowane wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została jeszcze oceniona przez EMA.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizowanych badań jest mała liczebność populacji, należy mieć jednak na uwadze, że zgodnie z danymi epidemiologicznymi oceniane wskazanie występuje rzadko, co znacznie ogranicza możliwość rekrutacji pacjentów.

Pozostałymi ograniczeniami analizy są:

- Różnice pomiędzy pacjentami uczestniczącymi w badaniach pod względem stopnia złośliwości wg WHO oraz wcześniej stosowanych terapii, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki, ponieważ skuteczność leczenia może być różna w zależności od charakterystyki pacjentów;
- Fakt, że badania włączone do przeglądu systematycznego są próbami jednoramiennymi, co uniemożliwia określenie skuteczności względnej ocenianego leku;
- Populacja w badaniu Simó 2014, która według Agencji nie odzwierciedlała w pełni populacji chorych na oponiaki. Dane epidemiologiczne wskazują na większą częstość występowania oponiaków u kobiet, podczas gdy w badaniu Simó 2014 wzięło udział ośmiu mężczyzn i jedna kobieta. Ponadto należy wskazać, że zakres wieku pacjentów włączanych do badania znacznie odbiega od wieku, w którym najczęściej rozpoznaje się chorobę (6. – 7. dekada życia);
- Nieśpójność w badaniu Simó 2014 dotycząca prezentacji wyników jednego z pacjentów. Wskazany czas przeżycia bez progresji (TTP = 3,08 mies.) jest dłuższy niż przeżycie całkowite (OS = 2,75 mies.), co wpływa na obniżenie wiarygodności przedstawionych wyników;
- W badaniu Simó 2014 autorzy publikacji nie określili za pomocą jakiej miary zaprezentowali wyniki dla OS, natomiast wg obliczeń Agencji podany wynik nie stanowi mediany;
- W badania Chamberlain 2007 kryteria włączenia nie wymagały wykluczenia możliwości leczenia chirurgicznego więc nie wszyscy pacjenci byli poddani operacji przed terapią oktreotydem, jednak 75% chorych przeszło przynajmniej 1 operację. Dodatkowo część pacjentów w tym badaniu była poddana chemioterapii w momencie progresji, przed zastosowaniem oktreotydu, co nie jest standardem postępowania w Polsce;
- W przypadku badania włączonego do oceny skuteczności praktycznej, charakterystyka populacji włączonej do badania nie pokrywa w pełni populacji docelowej, z uwagi na fakt, że obejmuje jedynie pacjentów z oponiakami podstawy czaszki, nieleczonych wcześniej radioterapią;
- W przypadku obydwu badań eksperymentalnych w publikacjach nie podano dla jakiego okresu obserwacji przedstawiono część wyników, co w znacznym stopniu ogranicza możliwość ich interpretacji. Dotyczy to również liczby zgonów, w przypadku której w publikacji Chamberlain 2007 zidentyfikowano rozbieżności między wynikami opisanymi w tekście a zaprezentowanymi w tabeli.

Efektywność technologii alternatywnych

Pasyreotyd

Zidentyfikowano 1 badania kliniczne w populacji zbliżonej do docelowej:

- Kaley 2014 – przegląd uzupełniony o dane z publikacji Norden 2015, obejmujący jedno jednoramienne badanie eksperymentalne II fazy, wieloośrodkowe; interwencja: pasyreotyd; liczba pacjentów: 34 (ze stopniem złośliwości wg WHO: II/III=18 (kohorta A) oraz I=16 (kohorta B)); terapię systemową stosowano wcześniej u 13 pacjentów, u 28 pacjentów zastosowano wcześniej radioterapię, natomiast u 33 przeprowadzono operację;

Do momentu prezentacji wyników mediana OS nie została osiągnięta w populacji ogółem i w kohorcie B, natomiast w kohorcie A mediana OS wyniosła 104 tyg. (95% CI: 77; 158). Mediana PFS wyniosła 18 tyg. (95% CI: 10 – 20) w populacji ogółem, 15 tyg. (8 – 20) w kohorcie A oraz 26 tyg. (12 – 43) w kohorcie B. PFS6 wyniósł 32% ogółem, 17% w kohorcie A oraz 50% w kohorcie B. Najlepszą uzyskaną odpowiedzią radiograficzną było osiągnięcie stabilnej choroby, które wystąpiło w przypadku 24 pacjentów spośród 32, u których wykonano ocenę.

Reakcje toksyczności 3. i 4. stopnia spowodowały przerwanie leczenia w przypadku 2 pacjentów.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z wnioskiem, koszt miesięcznej (1 cykl) terapii lekiem Sandostatin LAR jednego pacjenta wynosi [REDAKTOWANE] natomiast dla 3 cykli leczenia [REDAKTOWANE]. Powyższe kwoty zostały obliczone na podstawie ceny stanowiącej obecnie cenę detaliczną, która została podana na wniosku jako cena netto.

Koszt miesięcznej terapii produktem leczniczym Signifor (pasyreotyd) wynosi [REDAKTOWANE]. Koszt 3 cykli leczenia jednego pacjenta, dla produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd) wynosi [REDAKTOWANE].

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

Populacja określona wnioskiem jest wąską grupą pacjentów. Na podstawie opinii eksperta, można wnioskować, że populacja docelowa obejmuje łącznie do 10 pacjentów, natomiast z danych NFZ wynika, że w latach 2015-2017 liczba pacjentów u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: D32.0 „Nowotwór niezłośliwy (opony mózgowe)” określane jako rozpoznanie główne lub współistniejące wyniosła odpowiednio: 5 728, 7 043 i 6 018 osób.

Populacja, która bardziej odpowiada populacji docelowej to ta, której zostało postawione rozpoznanie jak powyżej, ale także, u której zrealizowano świadczenia w ramach przynajmniej jednej z grup JGP: A11, (kompleksowe zabiegi wewnątrzczaszkowe), A12 (duże zabiegi wewnątrzczaszkowe), A34C (guzy mózgu i rdzenia kręgowego < 4 dni), A34D (guzy mózgu i rdzenia kręgowego > 3 dni). Z danych NFZ wynika, że w latach 2010 – 2017 (styczeń - wrzesień) populacja ta wyniosła łącznie 19 osób.

Dodatkowo docelowa populacja obejmuje pacjentów z guzami nieoperacyjnymi.

Należy mieć również na uwadze, że nie odnaleziono informacji, jaki odsetek pacjentów z oponiakami mózgu wykazuje ekspresję receptorów somatostatyny.

W związku z powyższymi informacjami przyjęto szacunki eksperta za wiarygodne i przyjęto liczbę 10 pacjentów jak wariant maksymalny.

Przy założonej liczbie pacjentów, koszt 3 cykli leczenia populacji docelowej dla płatnika publicznego będzie wynosił [REDAKTOWANE] rocznie. Koszt leczenia jednego pacjenta będzie wynosił [REDAKTOWANE] w 3 cyklach leczenia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące leczenia oponiaków mózgu:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 r.
- European Association of Neuro-Oncology (EANO) z 2016 r.

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2017 r.
- Alberta Health Services (AHS) z 2012 r.

Wytyczne są zgodne, że postępowaniem pierwszego rzutu jest operacja, niezależnie od stopnia zaawansowania oponiaka. W przypadku, gdy operacja jest nieskuteczna lub niemożliwa do przeprowadzenia, rekomendowana jest radioterapia.

Prowadzone są badania na temat potencjalnej farmakoterapii w leczeniu oponiaków mózgu. W przypadku oponiaków nieoperacyjnych oraz gdy radioterapia również nie jest możliwa, NCCN 2017 rekomenduje chemioterapię (interferon alfa, analogi somatostatyny oraz sunitynib). Zastosowanie analogów somatostatyny jest ograniczone do oponiaków wykazujących dodatni wynik przy stosowaniu scyntygrafii receptorowej z użyciem oktreotydu (badania służącego m.in. do kwalifikowania chorych do leczenia analogami somatostatyny – przypis analityków Agencji). Wytyczne NCCN 2017 nie wskazują rodzaju rekomendowanego analogu somatostatyny ani drogi podania. Według EANO 2016 farmakoterapia powinna być brana pod uwagę w leczeniu oponiaków w przypadkach progresji guzów II i III stopnia. Jednak dowody naukowe potwierdzające skuteczność stosowania farmakoterapii w leczeniu oponiaka mózgu są ograniczone. Zastosowanie farmakoterapii należy rozważyć jedynie w przypadkach, gdy dalsze leczenie chirurgiczne lub radioterapia nie są możliwe.

W opinii eksperta w leczeniu oponiaka mózgu obecnie stosuje się operację i radioterapię. Jednocześnie są to technologie najskuteczniejsze i najtańsze. Brak jest zarejestrowanych opcji farmakologicznych.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.02.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.795.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sandostatin LAR, octreotide, ampułkostrzykawka a 30 mg we wskazaniu: oponiak mózgu z ekspresją receptorów somatostatyny (ICD10: D32.0), 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 Opinii Rady Przejrzystości nr 45/2018 z dnia 19 marca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Sandostatin LAR (octreotide) we wskazaniu: oponiak mózgu z ekspresją receptorów somatostatyny (ICD-10: D32.0) raportu nr OT.422.8.2018 Sandostatin LAR (octreotide) we wskazaniu: oponiak mózgu z ekspresją receptorów somatostatyny (ICD10: D32.0