



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Somavert (pegwisomant)
w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii
pegwisomantem (ICD-10: E22.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.16.2018

Data ukończenia: 23 sierpnia 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACG	Acromegaly Consensus Group
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AKL	analiza kliniczna
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess systematic Reviews
AR	analiza racjonalizacyjna
AcroQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BEL	dowody najlepszej jakości („best evidence” level)
CADATH	The Canadian Expert Drug Advisory Committee
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
CI	przedział ufności (confidence interval)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
DA	agonista dopaminy
DGL	Departament Gospodarki Lekami MZ
DR	słabe rekomendacje
EAN	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	kwestionariusz jakości życia
ES	The Endocrine Society
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FES, FPC	French Endocrinology Society, French Pituitary Club
GGN	górna granica normy
GGTP	Gamma-glutamylotranspeptydaza
GH	hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone</i>)
GHRA	agonista receptora hormonu wzrostu
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé

HbA1c	hemoglobina glikowana
HQ	dowody wysokiej jakości
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IGF-1	Insulinopodobny czynnik wzrostu 1
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LAN	lanreotyd
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
LQ	dowody niskiej jakości
MQ	dowody średniej jakości
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHS	National Health Service
OKR	oktreotyd
OGTT	Test doustnego obciążenia glukozą (ang. <i>oral glucose tolerance test</i>)
PAS	pasyreotyd
PASQ	kwestionariusz oceny jakości życia
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PEG	pegwisomant
PICO	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PNN	przewlekła niewydolność nerek
PO	poziom odpłatności
PTE	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	instrument podziału ryzyka
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	odchylenie standardowe
SF-36	kwestionariusz jakości życia
SMC	Scottish Medicines Consortium

SMR	standaryzowany współczynnik umieralności (ang. <i>standardized mortality ratio</i>)
SSA	analogi somatostatyny
SSS	kwestionariusz oceny jakości życia
SSEN	Spanish Society of Endocrinology and Nutrition
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UE	Unia Europejska
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
VLQ	dowody bardzo niskiej jakości

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	45

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46
4.3.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	51
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	54
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	55
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	56
5.4.	Komentarz Agencji	57
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	58
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	63
6.4.	Komentarz Agencji	63
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
11.	Kluczowe informacje i wnioski	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	74
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	75
14.	Źródła.....	76
15.	Załączniki.....	79

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

22.06.2018 r.
PLR.4600.307.2018.11.PB,
PLR.4600.305.2018.11.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Somavert (pegwisomant), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawkę, EAN 5909990006281;
 - Somavert (pegwisomant), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawkę, EAN 5909990006298
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10: E22.0)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted] – 10 mg
- [redacted] – 15 mg

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

Wnioskodawca

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu, 17B, 02-676, Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.06.2018 r., znak PLR.4600.307.2018.11.PB, PLR.4600.305.2018.11.PB (data wpływu do AOTMiT 22.06.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych

(Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Somavert (pegwisomant), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawkę, EAN 5909990006281;
- Somavert (pegwisomant), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawkę, EAN 5909990006298.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.07.2018 r., znak OT.4331.16.2018.JM.ALW.KMu.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.07.2018 r. i 01.08.2018 r. pismem znak 844/31/07/2018/MKP/H&V.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Somavert (pegwisomant) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, ██████████ 2018;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Somavert (pegwisomant) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, ██████████ 2018;
- Analiza ekonomiczna dla leku Somavert (pegwisomant) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, ██████████ 2018;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Somavert (pegwisomant) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, ██████████ 2018;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Somavert, 10 oraz 15 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, ██████████ 2018.
- Załącznik do uzupełnienia do raportu HTA dla leku Somavert (pegwisomant) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, ██████████ 2018;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Somavert (pegwisomant) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4331.16.2018.JM.ALW.KMu.2.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Somavert]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Somavert, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawek, EAN 5909990006281; Somavert proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawek, EAN 5909990006298
Kod ATC	H01AX01 (inne hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi)
Substancja czynna	Pegwisomant (PEG)
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z projektem programu lekowego „Leczenie akromegalii pegwisomantem ICD-10: E22.0)”
Dawkowanie	<p>Początkowa, nasycająca dawka PEG wynosi 80 mg i należy ją podać pod nadzorem lekarza. Kolejne dawki wynoszą 10 mg raz na dobę.</p> <p>Dawki należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-I w surowicy. Należy mierzyć stężenia IGF-I w surowicy co 4 do 6 tygodni i odpowiednio zwiększać dawkę o 5 mg/dobę tak, aby utrzymywać stężenia IGF-I w surowicy, w zakresie właściwym dla wieku i uzyskać optymalną odpowiedź terapeutyczną.</p> <p>Maksymalna dawka wynosi 30 mg/dobę.</p>
Droga podania	podskórna (należy codziennie zmieniać miejsce wstrzyknięcia, aby zapobiec wystąpieniu lipohipertofii)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pegwisomant jest analogiem ludzkiego GH zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonist receptoru GH. Pegwisomant wiąże się z receptorami GH na powierzchni komórki, blokując wiązanie się GH z receptorem i zapobiegając przekazaniu sygnału do wnętrza komórki. Pegwisomant jest wysoce selektywny dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, w tym z receptorem dla prolaktyny.

Do obrotu w Unii Europejskiej dopuszczone są także inne dawki i wielkości opakowań produktu Somavert (20 mg x 30 fiolek+1 ampułkostrzykawka lub 1 fiołka+1 ampułkostrzykawka, 25 mg x 30 fiolek+1 ampułkostrzykawka lub 1 fiołka+1 ampułkostrzykawka i 30 mg x 30 fiolek+1 ampułkostrzykawka lub 1 fiołka+1 ampułkostrzykawka) niż wnioskowane [EMA_2016_prezentacje].

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Somavert]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	13.11.2002 r., EMA
Zarejestrowane wskazania stosowania	Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyn nie powodowało normalizacji stężenia IGF-I lub nie tolerowali oni takiej terapii.
Status leku sierocego	Nie (w 2012 r. utracił on status leku sierocego, którym był od 2001 r.)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu Somavert (wymagania określone są w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków).

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Somavert w leczeniu pacjentów z akromegalią był już oceniany w Agencji w 2011, kiedy to zalecano jego usunięcie z chemioterapii niestandardowej oraz w 2018 r., kiedy zalecano jego refundację w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii [OAOTMiT_2018, ORP_2018, RPAOTM_2011, SRK_2011]

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia AOTMiT nr 29/2018 z dnia 02.08.2018 r.</p>	<p>AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w wart. 12 okt. 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy o refundacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Somavert (pegwisomant) we wskazaniu: akromegalia i gigantyzm przysadkowy (ICD-10: E.22.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie niniejszej technologii lekowej. Należy mieć na uwadze, że ww. technologia lekowa, powinna być stosowana po wyczerpaniu innych, finansowanych ze środków publicznych, technologii stosowanych w akromegalii, takich jak leczenie chirurgiczne, radioterapia czy analogi somatostatyny, które nie przyniosły wystarczających korzyści terapeutycznych, co oznacza stosowanie PEG we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 196/2018 z dnia 30.07.2018 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Somavert (pegwisomant) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 15 mg, we wskazaniu: akromegalia i gigantyzm przysadkowy (ICD-10: E.22.0).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, oceniana technologia lekowa prowadzi do poprawy stanu zdrowia, a także poprawia jakość życia. Po niepowodzeniu leczenia operacyjnego lub radioterapii oraz farmakoterapii opartej o analogi somatostatyny jedyną nierefundowaną opcją leczenia, obok PEG, jest kabergolina, przy czym można ją stosować u pacjentów z nieznacznie podwyższonym IGF-1. Dowody naukowe wskazywały, że PEG prowadzi do normalizacji IGF-1 oraz poprawia objawy kliniczne.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 4/2011 z dnia 21.02.2011 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej (rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „leczenia akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert (pegwisomant).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej.</p> <p>PEG, posiadający w akromegalii status leku sierocego, jest stosowany w III-IV linii leczenia w przypadku oporności na inne terapie. W najnowszych wytycznych klinicznych Endocrine Society, Acromegaly Consensus Group, zakwalifikowany został do IV linii leczenia ze słabymi rekomendacjami co do skuteczności. Nie działa przyczynowo, a jedynie hamuje objawy choroby. Jest terapią nieefektywną.</p> <p>Stosowanie PEG w leczeniu akromegalii u pacjentów, u których poprzednie metody leczenia nie przyniosły oczekiwanych rezultatów, wiąże się z niewspółmiernie wysokimi kosztami, w stosunku do nieznacznych i niepewnych efektów leczenia. Efektywność leczenia w materiałach dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny nie została wykazana w sposób dostatecznie wiarygodny. Wnioski wyciągane są w oparciu o jedno, niewielkie badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, o krótkim okresie obserwacji oraz w oparciu o badania bez randomizacji, które przedstawiają dowody o niskiej wiarygodności.</p> <p>Zaobserwowanym efektem farmakoterapii jest jedynie obniżenie poziomu IGF-1 oraz zmniejszenie nasilenia objawów choroby. Samo uzyskanie wyrównania tego parametru biochemicznego nie jest równoznaczne z uzyskaniem poprawy samopoczucia pacjenta. Należy mieć na uwadze, iż jest to jedynie leczenie objawowe. Terapia z wykorzystaniem PEG nie zmniejsza rozmiarów guza i nie prowadzi do pełnego wyleczenia.</p> <p>PEG jest innowacyjny w swoim mechanizmie farmakodynamicznym. Został zakwalifikowany jako lek sierocy i jest zrozumiałe, że nie można oczekiwać efektywności kosztowej prowadzonej nim terapii. Nie mniej, nie jest on na tyle klinicznie efektywny, by stanowić istotny przełom w terapii i uzasadnić wysokie koszty jego stosowania.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/2011 z dnia 21.02.2011 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert® (pegwisomant)”. <u>Uzasadnienie stanowiska</u></p> <p>PEG, lek sierocy w akromegalii, jest stosowany w III-IV linii leczenia, w przypadku oporności na inne terapie. W najnowszych wytycznych klinicznych Endocrine Society, Acromegaly Consensus Group zakwalifikowany został do IV linii leczenia ze słabymi rekomendacjami co do skuteczności. Nie działa przyczynowo, a jedynie hamuje objawy choroby; jest przy tym terapią kosztowo nieefektywną (ICER ponad 500 tys./LYG).</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<p>– 10 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> – 15 mg*
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	nowa grupa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

*Cena hurtowa brutto wynosi odpowiednio:

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z projektem programu lekowego „Leczenie akromegalii pegwisomantem ICD-10: E22.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 roku życia; akromegalia rozpoznana na podstawie powszechnie przyjętych kryteriów klinicznych i biochemicznych (stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 IGF-1 powyżej górnej granicy normy dla płci i wieku oraz brak zahamowania wydzielania hormonu wzrostu GH poniżej 1,0 µg/l (ng/ml) w doustnym teście obciążenia glukozą (ang. oral glucose tolerance test, OGTT); niewystarczające leczenie operacyjne (zabieg neurochirurgiczny usunięcia guza somatotropowego przysadki) i (lub) radioterapia, i nie osiągnięcie biochemicznej kontroli (normalizacji IGF-1, GH) akromegalii po przynajmniej 6-cio miesięcznym okresie leczenia uzupełniającego analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu tj. oktreotydem w dawce ≥30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni lub nietolerowanie takiej terapii; dyskwalifikacja z ponownego leczenia operacyjnego i (lub) radioterapii lub brak zgody na proponowane leczenie (analog somatostatyny, leczenie operacyjne, radioterapia); kwalifikacja do leczenia PEG wymaga spełnienia warunków 1, 2, 3, 4 łącznie.
Kryteria wyłączenia z programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> kandydaci do leczenia operacyjnego; ucisk skrzyżowania nerwów wzrokowych przez guz powodujący istotne zaburzenia pola widzenia; zaburzenia czynności wątroby: wykluczenie chorób przebiegających z zastojem żółci u osób z podwyższonymi aktywnościami aminotransferaz: alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) (3xGGN). Przerwanie podawania PEG w przypadku utrzymywania się objawów choroby wątroby; niewyrównana niedoczynność kory nadnerczy lub tarczycy (nieadekwatne leczenie substytucyjne); okres ciąży lub karmienia piersią; nadwrażliwość na PEG lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; brak odpowiedzi na leczenie w sytuacji, gdy nie uzyskano normalizacji stężenia IGF-1 odpowiednio dla płci i wieku, po co najmniej 12 miesięcznym okresie podawania PEG w najwyższej tolerowanej dawce; rezygnacja pacjenta (w tym z powodu działań niepożądanych).
Określenie czasu leczenia w programie lekowym	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.

<p>Schemat dawkowania leków w programie lekowym</p>	<p>PEG należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych. Należy codziennie zmieniać miejsce wstrzyknięcia, aby zapobiec wystąpieniu lipohipertrofii. Początkową, nasycającą dawkę 80 mg PEG należy podać podskórnie pod nadzorem lekarza. Następnie 10 mg PEG należy podawać raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Dawki należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy. Należy oznaczać stężenia IGF-1 w surowicy co 4 do 6 tygodni i stopniowo zwiększać dawkę tak, aby utrzymywać stężenia IGF-1 w surowicy, w zakresie właściwym dla płci i wieku i uzyskać optymalną odpowiedź terapeutyczną. Maksymalna dawka wynosi 30 mg/dobę.</p>
<p>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. badanie podmiotowe i przedmiotowe: ocena somatycznych objawów akromegalii oraz ewentualnych powikłań; ocena jakości życia (np. za pomocą skali Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL)). 2. ocena hormonalna: stężenie IGF-1, stężenie GH, ocena wyrównania czynności nadnerczy i tarczycy; 3. rezonans magnetyczny okolicy siodła tureckiego z użyciem środka kontrastowego wykonany przy użyciu aparatu spełniającego normy do diagnostyki przysadki w okresie do 3 miesięcy poprzedzających kwalifikację do leczenia PEG; 4. ocena pola widzenia; 5. badania laboratoryjne: ocena stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo; ocena funkcji wątroby: aktywność AspAT i AIAT oraz bilirubiny całkowitej. <p>2. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stężenie IGF-1 w surowicy mierzone co 4 do 6 tygodni i stopniowo zwiększana dawka celem uzyskania optymalnej kontroli terapeutycznej, a następnie ocena co 3 miesiące; 2. po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wykonanie rezonansu magnetycznego okolicy siodła tureckiego. Począwszy od drugiego roku leczenia wykonanie badania co 12 miesięcy. Niezwłoczne wykonanie badania w sytuacji pogorszenia pola widzenia; 3. oznaczenie aktywności AIAT i AspAT w surowicy co 4 do 6 tygodni przez sześć pierwszych miesięcy terapii PEG oraz w przypadku objawów sugerujących ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby. Wykluczenie chorób przebiegających z zastojem żółci u osób z podwyższonymi aktywnościami AIAT i AspAT oraz u osób leczonych uprzednio analogami somatostatyny; 4. badania laboratoryjne: ocena stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi; 5. ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaków przysadki po 3 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż 1 raz do roku i zawsze w przypadku wystąpienia nowych ubytków w polu widzenia lub subiektywnego pogorszenia pola widzenia; 6. ocena wyrównania czynności nadnerczy i tarczycy co 6 miesięcy; 7. ocena jakości życia po 12 miesiącach (np. skala AcroQoL). <p>3. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. niezwłoczny kontakt z lekarzem prowadzącym, w przypadku wystąpienia w trakcie terapii PEG zaburzeń widzenia i/lub bólu głowy; 2. zaburzenia czynności wątroby: przerwanie podawania PEG w przypadku utrzymywania się objawów choroby wątroby; 3. dostosowanie dawki insuliny lub innych przyjmowanych jednocześnie leków u osób z cukrzycą - do decyzji lekarza prowadzącego; 4. stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży w związku z możliwością zwiększenia płodności.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Populację ujętą w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę określono szerzej niż to wynika z kryteriów selekcji do wnioskowanego programu lekowego. Tym samym skuteczność oraz opłacalność wnioskowanej technologii oszacowano na podstawie wyników uzyskanych wśród populacji szerszej niż wnioskowana.

Produkt leczniczy Somavert ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania. Warto jednak zauważyć, że prof. A. Lewiński wskazał, że z leczenia PEG mogą najbardziej skorzystać osoby, u których nieskuteczne okaże się leczenie pasyreotydem (pacjenci, u których żaden z refundowanych SSA nie przyniesie zadowalającego efektu terapeutycznego, a zastosowanie kabergoliny będzie całkowicie nieskuteczne lub wręcz przeciwwskazane). „U takich chorych wprowadzenie pegwisomantu pozwoliłoby zablokować działanie nadmiaru GH na tkanki docelowe i uchronić chorego od postępu choroby i jej powikłań”. Natomiast oceniany projekt programu lekowego w kryteriach włączenia nie wyszczególnia pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia pasyreotydem, a jedynie lanreotydem lub oktreotydem w wysokich dawkach (co wskazuje, że PEG będzie stosowany na równi z pasyreotydem, a nie po jego niepowodzeniu).

Program lekowy ogranicza możliwości nadużywania leczenia oraz umożliwia jego systematyczne monitorowanie. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i wszystkie świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Somavert w ramach części B listy leków refundowanych (programy lekowe), uzasadniając to niespełnieniem zapisów art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji (PEG nie posiada takiej samej nazwy międzynarodowej oraz tego samego przeznaczenia i wskazania w populacji, co aktualnie znajdujące się leki na wykazie, ponadto ma odmienne działanie terapeutyczne i odmienny mechanizm działania).

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

Klasyfikacja wg ICD-10:

E00-E90 Zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywienia i przemiany metabolicznej

E22 Nadczynność przysadki

E22.0 Akromegalia i gigantyzm przysadkowy

Definicja

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH, growth hormone), spowodowanym najczęściej guzem przysadki. Skutkiem tego są zmiany wyglądu zewnętrznego z powiększeniem twarzoczaszki, rąk i stóp, rozrostem tkanek miękkich, kości i narządów wewnętrznych oraz wielu powikłań układowych (głównie sercowo-naczyniowych), które prowadzą do pogorszenia jakości życia i odpowiadają za zwiększoną śmiertelność u chorych nieleczonych [Szczeklik 2016, Zgliczyński 2011, Bolanowski 2014]

Epidemiologia

Częstość występowania akromegalii waha się od 40-50 do 70 przypadków na milion. Przy czym źródła wskazują, że dane te mogą być zaniżone. W związku z tym, że niemal wyłączną przyczyną akromegalii są gruczolaki przysadki wydzielające somatotropinę (stanowią 11-13% wszystkich gruczolaków przysadki), a w prowadzonych badaniach epidemiologicznych ich częstość została oszacowana na 200-1000/mln, to rzeczywista częstość występowania akromegalii może sięgać nawet 130/mln.

Zachorowalność wynosi 3-5/mln w skali roku (zarówno w Polsce, jak i na świecie), z jednakową częstością u obu płci. Szczyt rozpoznań przypada na 40-50 rok życia.

Szacuje się, że w Polsce chorych na akromegalię jest około 2000 osób [Szczeklik 2016, Zgliczyński 2011]

Rokowanie

Rokowanie zależy od wielkości i lokalizacji guza przysadki oraz doświadczenia neurochirurga. W wyspecjalizowanych ośrodkach skuteczność leczenia chirurgicznego waha się od 80-90% w przypadku mikrogruczolaków do <50% w przypadku guzów o średnicy > 1 cm.

Umieralność osób z akromegalią jest około 2-2,5 raza większa niż w ogólnej populacji. Nieleczeni mają krótszą przewidywaną długość życia średnio o 10 lat, zaś śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i nowotworów jest u nich od 2 do 4 razy większa niż w populacji ogólnej. Standaryzowane współczynniki śmiertelności (SMR – standardized mortality ratio) wahają się między 1,2 a 3,6. 60% chorych umiera z powodu powikłań ze strony układu krążenia, 25% - z powodu chorób układu oddechowego, zaś 15% - z powodu nowotworów złośliwych.

Głównym celem leczenia akromegalii jest normalizacja stężenia GH oraz IGF-1, a następnie usunięcie lub zmniejszenie guza przysadki. Terapia powinna minimalizować liczbę powikłań oraz uwzględniać stan pacjenta.

Wyleczenie choroby lub osiągnięcie kontroli nad chorobą (GH < 2,5 µg/l, normalizacja stężenia IGF-1) zmniejsza śmiertelność do poziomu notowanego w populacji ogólnej [Szczeklik 2016, Zgliczyński 2011, Holdaway 2004].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji dorosłych pacjentów z akromegalią, którzy otrzymywali leki dostępne w ramach refundacji według pisma NFZ z dnia 17.08.2017 r. Agencja nie uzyskała od NFZ aktualizacji powyższych danych.

Tabela 6. Liczba dorosłych pacjentów (niepowtarzających się) z akromegalią, którzy otrzymali refundację w latach 2013-2017* wg danych NFZ

Substancja czynna	Łącznie w latach 2013-2017 (niepowtarzający się pacjenci)
bromokryptyna	796
lanreotyd 120 mg	1101
lanreotyd 90 mg	33
okreotyd 10 mg	137
okreotyd 20 mg	502
okreotyd 30 mg	607

*raportowano pacjentów od stycznia do czerwca 2017 r.

Tabela 7. Liczba dorosłych pacjentów z akromegalią, którzy otrzymali refundację oktreotydu 30 mg lub lanreotydu 120 mg w latach 2013-2017 wg danych NFZ

Substancja czynna	2013 r.	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.*	łącznie
oktreotyd 30 mg	259	257	256	285	261	607
lanreotyd 120 mg	509	577	623	673	625	1 101
oktreotyd 30 mg lub lanreotyd 120 mg (łącznie niepowtarzający się pacjenci)	710	773	839	901	871	1 435

*raportowano pacjentów od stycznia do lipca 2017 r.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji osób ≥ 18 lat z akromegalią po niewystarczającym leczeniu operacyjnym i/lub radioterapii, i nie osiągnięciu kontroli biochemicznej po uzupełniającym leczeniu długo działającymi analogami somatostatyny (tj. oktreotydem ≥ 30 mg lub lanreotydem 120 mg) przez ankietowanych ekspertów klinicznych.

Tabela 8. Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące liczby osób z populacji docelowej

Ekspert	Liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniania technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński – Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii	„kilkanaście-kilkadziesiąt osób a takim wskazaniem, ogólnie chorych na akromegalię jest w Polsce ponad 2000 osób”	„kilka z ocenianym wskazaniem; ogólnie na akromegalię rocznie zachoruje około 120 osób (3-4 zachorowania/mln)”	„Blisko 100% z ocenianym wskazaniem”	„dane są szacunkami własnymi, dane ogólne dot. akromegalii pochodzą z polskich rekomendacji” PTE 2014
prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński – Konsultant wojewódzki w dziedzinie endokrynologii (woj. mazowieckie)	„ok. 200 osób”	„ok. 15 osób”	„ok.80-90%”	„szacunki własne”
dr. hab. n. med. Beata Matyjaszek-Matuszek – Konsultant wojewódzki w dziedzinie endokrynologii (woj. lubelskie)	„woj. lubelskie-72 osoby=100%, operowanych=72%, nieradykalnie=44%, z tego leczonych analogiem somatostatyny=28% nieskutecznie=10%”	„roczna zapadalność/świat 3-4 przypadki/milion, w Polce 150-180/rok ”	„10-20%”	Melmed 2001, Matyjaszek-Matuszek 2018

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej leczenia akromegalii przeszukano następujące źródła danych:

- Guidelines International Network [<http://g-i-n.net>],
- Guideline Central [<http://guidelinecentral.com>],
- Trip Medical Database [<https://www.tripdatabase.com>],
- National Guideline Clearinghouse – Agency for Healthcare Research and Quality [<https://www.guideline.gov>],
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne [<http://www.ptendo.org.pl>],
- Endocrine Society [<https://www.endocrine.org>],
- Belgian Health Care Knowledge Centre [<http://kce.fgov.be>],
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://sign.ac.uk>],
- The Swedish National Board of Health and Welfare [<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>],
- National Institute for Health and Care Excellence [<https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg>],
- New Zealand Guidelines Group [<http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>],
- Australian Government National Health and Medical Research Council: Guidelines & Publications [<https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications>],
- The American Association of Clinical Endocrinologists [<https://www.aace.com/publications/guidelines>],
- Australian Prescriber [<https://www.nps.org.au/australian-prescriber>].

Ponadto przeszukano stronę Prescrire [<http://english.prescrire.org/en/Summary.aspx>]. Sprawdzono także aktualność wytycznych, opisanych w opracowaniu nr OT.422.26.2018 dotyczącym produktu Somavert w leczeniu akromegalii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.08.2018 r. Uwzględniono wyłącznie dokumenty dostępne w języku polskim lub angielskim. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych publikacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje w leczeniu akromegalii
<p>Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE) Polska, 2014</p>	<p>Pacjenci z czynną akromegalią, po nieskutecznej operacji gruczołaka przysadki lub w oczekiwaniu na efekty radioterapii jako leczenie uzupełniające winni stale przyjmować analogi somatostatyny (SSA: lanreotyd, oktreotyd) o przedłużonym działaniu w dawkach normalizujących stężenia GH i IGF-1. Leczenie to winno być postępowaniem pierwszego wyboru u osób, które mają istotne przeciwwskazania lub nie wyrażają zgody na operację, oraz u chorych mających niewielkie szanse na wyleczenie lub poprawę kliniczną po zabiegu neurochirurgicznym (duże guzy z ekspansją pozasiodłową przebiegające bez istotnego ucisku nerwów wzrokowych).</p> <p>W przypadku braku skuteczności analogu somatostatyny do leczenia należy dołączyć agonistę dopaminy lub antagonistę receptora GH (pegwisomant). W wybranych przypadkach można stosować antagonistę receptora GH w monoterapii.</p>
<p>The Endocrine Society (ES)* międzynarodowa, 2014</p>	<p>Farmakoterapia rekomendowana jest u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie zahamowało rozwoju choroby. (1, ⊕⊕⊕⊕)</p> <p>Ligandy receptorów somatostatynowych, (SRL; oktreotyd, lanreotyd) lub pegwisomant są rekomendowane jako wstępne leczenie adjuwantowe u pacjentów z objawami od umiarkowanych do ciężkich, w tym z wysokim poziomem stężenia GH. (2, ⊕⊕OO) Sugeruje się użycie SRL jako terapii podstawowej u pacjentów, u których zabieg chirurgiczny nie dał oczekiwanych efektów, z rozległym zajęciem zatoki jamistej, bez nacisku na skrzyżowanie nerwów wzrokowych lub nie kwalifikujących się do zabiegu. (2, ⊕⊕⊕O)</p> <p>W leczeniu pacjentów z nieznacznie podwyższonym poziomem IGF-1 oraz stężeniem GH zalecane jest zastosowanie agonistów dopaminy (zazwyczaj kabergoliny) jako wstępnej terapii adjuwantowej. (2, ⊕⊕OO)</p> <p>Dodanie do SRL pegwisomantu lub kabergoliny zalecana się u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na dotychczasowe leczenie. (2, ⊕⊕OO)</p> <p>Jako nowe leki w leczeniu akromegalii wymieniono m.in. pasyreotyd.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje w leczeniu akromegalii
<p>Acromegaly Consensus Group (ACG)** międzynarodowa, 2014</p>	<p>SRL (lanreotyd, oktreotyd) są zalecane jako terapia pierwszorzędowa, gdy operacja nie jest właściwa (np. przy obecnych przeciwwskazaniach klinicznych, takich jak niedawny zawał mięśnia sercowego, opóźnienia operacji lub braku zgody pacjenta na zabieg) (SR). Kabergolina (agonista dopaminy) może być rozważona jako pierwszorzędowa terapia u pacjentów z łagodną chorobą (IGF-1 < 2 x GGN (DR)).</p> <p>Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na SRL (minimalne zmiany w IGF-1 i GH) powinni zmienić leczenie na pegwisomant (SR). Chorzy, którzy częściowo odpowiedzieli na SRL (redukcja GH i IGF-1 lub zmniejszenie guza) powinni rozważyć terapię skojarzoną SRL z pegwisomantem (DR). Osoby, u których miało miejsce zmniejszenie GH/IGF-1 (ale bez normalizacji) powinno się zwiększyć dawkę SRL lub zmniejszyć odstępy ich podawania (DR). Pacjenci z brakiem biochemicznej kontroli na monoterapię powinni zostać rozważeni do terapii skojarzonej: SRL z kabergoliną lub pegwisomant z kabergoliną, dobieranej indywidualnie, w tym przy uwzględnieniu rozmiaru i umiejscowienia guza (DR).</p> <p>Jako nowe leki w leczeniu akromegalii wymieniono m.in. pasyreotyd.</p>
<p>American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*** Stany Zjednoczone, 2011</p>	<p>Farmakoterapia jest właściwa jako terapia adjuwantowa u pacjentów z chorobą resztkową po operacji (stopień A, BEL 2).</p> <p>Agoniści dopaminy (kabergolina może być skuteczniejsza i lepiej tolerowana niż bromokryptyna) mogą być rozważeni jako I linia terapii, ponieważ są relatywnie niedrogie i mają łatwą (doustną) drogę podania (stopień C, BEL 3), u pacjentów z łagodną aktywnością biochemiczną (umiarkowanie podwyższone stężenie IGF-1) w monoterapii lub w skojarzeniu z SSA (stopień B, BEL 3).</p> <p>SSA jako terapia pierwszorzędowa może być stosowana u pacjentów z makrogruczolakiem, który nie powoduje miejscowych efektów ze względu na jego rozmiar i mają małą szansę wyleczenia (z powodu rozległości guza, szczególnie w zatoce jamistej) lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do operacji bądź preferują farmakoterapię (stopień B, BEL 3).</p> <p>U pacjentów niewłaściwie odpowiadających na SSA skuteczne może być dodanie kabergoliny lub pegwisomantu (stopień B, BEL 3). Pegwisomant jest często stosowany jako terapia u pacjentów z niewłaściwą odpowiedzią lub nietolerancją SSA (stopień A, BEL 2).</p>
<p>Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SSEN)**** Hiszpania, 2013</p>	<p>Farmakoterapia może być przepisywana jako leczenie pierwszorzędowe u pacjentów ze znacznym operacyjnym ryzykiem, z niską szansą na wyleczenie, z powodu rozległości guza, przy braku nacisku na nerwy wzrokowe, bez zgody na operację (stopień C). Może być też stosowana po niepowodzeniu leczenia operacyjnego lub w oczekiwaniu na efekty radioterapii (stopień B).</p> <p>Wśród farmakoterapii wyróżnia się: analogi somatostatyny (lek z wyboru, u osób, którzy nie przeszli operacji z jakiegokolwiek powodu), kabergolinę (u osób starszych, z nieznacznie podwyższonym GH i IGF-1, z mieszanym guzem, produkującym GH i prolaktynę) lub pegwisomant (z ciężkimi objawami lub wysokim poziomem IGF-1). W przypadku braku kontroli na jeden lek, zaleca się zmianę na inny lub terapię skojarzoną. Można też rozważyć ponowną operację lub radioterapię.</p> <p>Terapię skojarzoną SSA z kabergoliną, pegwisomant z kabergoliną lub SSA z pegwisomantem zaleca się do rozważenia u pacjentów, u których nie zaobserwowano optymalnej odpowiedzi klinicznej lub biochemicznej.</p> <p>Jako nowe leki w leczeniu akromegalii wymieniono m.in. pasyreotyd.</p>
<p>French Endocrinology Society, French Pituitary Club Francja, 2009</p>	<p>SSA mogą być podawane jako leczenie z wyboru pacjentom nieoperowanym (ze względu na obecność rozległego makrogruczolaka, który nie uciska nerwów wzrokowych, w przypadku braku zgody na takie leczenie lub przeciwwskazań) bądź po niepowodzeniu leczenia operacyjnego.</p> <p>Agoniści dopamin, ze względu na niskie koszty i łatwą drogę podania (doustną) mogą być stosowane w dwóch przypadkach: u osób z mieszanym guzem GH-PRL i niskim wydzielaniem hormonów lub uporczywym, umiarkowanym podwyższeniem IGF-1 (<1,3 x GGN), po leczeniu SSA.</p> <p>Antagonista GH stanowi III lub IV linię leczenia u pacjentów niewłaściwie odpowiadających na operację lub radioterapię bądź w przypadku oporności na SSA (brak normalizacji IGF-1) i lub nietolerancji takiego leczenia (można zastąpić SSA lub dołączyć PEG do tego leczenia).</p>
<p>Panel ekspertów Ameryki Łacińskiej (ELA) Ameryka Łacińska, 2009</p>	<p>Leczenie analogami somatostatyny (oktreotyd LAR, lanreotyd Autogel) w pierwszej linii rozważa się w niektórych przypadkach u nowo zdiagnozowanych pacjentów jako alternatywa dla leczenia operacyjnego lub w sytuacji braku możliwości przeprowadzenia takiego zabiegu (m.in. z powodu przeciwwskazań, odmowy pacjenta, braku dostępu do doświadczonych neurochirurgów).</p> <p>W sytuacji niewłaściwej kontroli choroby po maksymalnym usunięciu operacyjnym guza lub maksymalnym zastosowaniu SSA zaleca się dodanie do maksymalnej dawki SSA: kabergoliny (jeśli pozostała choroba jest minimalna lub umiarkowana) lub pegwisomantu (jeśli pozostałości guza są duże). Następnie, w przypadku niepowodzenia terapii SSA+kabergolina zaleca się zastosowanie SSA+pegwisomant. Ostatnią linią leczenia jest radioterapia (po niepowodzeniu SAA, kabergoliny i pegwisomantu).</p> <p>Jako nowe leki w leczeniu akromegalii wymieniono m.in. pasyreotyd.</p>

SSA/SRL – analogi somatostatyny/ligandy receptorów somatostatynowych, GGN – górna granica normy, GH-PRL – guz mieszany produkujący zarówno somatostatynę, jak i prolaktynę.

* rekomendacje oparte na systemie GRADE: 1 – silne rekomendacje; 2 – słabe rekomendacje, sugestie/zalecenia; o jakości dowodów ocenianych skalą czterostopniową: ⊕○○○ - dowody bardzo niskiej jakości; ⊕⊕○○ - dowody niskiej jakości; ⊕⊕⊕○ - dowody umiarkowanej jakości; ⊕⊕⊕⊕ - dowody wysokiej jakości;

** klasyfikacja rekomendacji: SR – silne rekomendacje oparte na dowodach wysokiej i średniej jakości; DR – słabe rekomendacje/zalecenia oparte na dowodach o niskiej lub bardzo niskiej jakości; klasyfikacja dowodów: VLQ – bardzo niskiej jakości; LQ – niskiej jakości; MQ – średniej jakości; HQ – wysokiej jakości;

*** rekomendacje oparte na systemie Grade: A – silnie rekomendowane; oparte na silnych dowodach naukowych; B – oparte na dowodach umiarkowanej jakości; C – oparte na dowodach niskiej jakości; D – brak rekomendacji/brak dowodów; jakość dowodów określona skalą czterostopniową 1 – 4; BEL – dowody najlepszej jakości („best evidence” level);

**** w publikacji zastosowano czterostopniową skalę oceny: grade A/B/C/D; brak szerszego opisu stosowanego systemu oceniającego siłę rekomendacji/jakość dowodów.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych klinicznych dotyczących sposobów postępowania w leczeniu akromegalii. Wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie analogów somatostatyny (rozumianych jako oktreotyd, lanreotyd) po niepowodzeniu leczenia operacyjnego, w oczekiwaniu na efekty zastosowanej radioterapii lub w sytuacji niemożliwości zastosowania zabiegu chirurgicznego (brak zgody pacjenta, przeciwwskazania kliniczne, niskie szanse powodzenia tego leczenia). Po niepowodzeniu leczenia (rozumianego jako brak kontroli biochemicznej lub adekwatnej odpowiedzi klinicznej) analogami somatostatyny najczęściej zaleca się dołączenie agonisty dopaminy (preferuje się kabergolinę) lub antagonisty receptora GH (pegwisomantu), a w niektórych przypadkach zmianę leczenia na pegwisomant. Ponadto w 2 wytycznych (ACG 2014 i SSEN 2013) po niepowodzeniu analogów somatostatyny zalecano także terapię skojarzoną pegwisomantu z kabergoliną. W 4 rekomendacjach wymieniono pasyreotyd jako nowy lek w leczeniu akromegalii.

Ponadto Prescrire w 2005 r. uznało pegwisomant za prawdopodobnie pomocny (czyli, że produkt ma minimalną wartość dodaną i nie powinien zmieniać praktyki klinicznej, z wyjątkiem rzadkich przypadków). Stwierdzono, że może on indukować odpowiedź biochemiczną u niektórych pacjentów z akromegalią, po niepowodzeniu dostępnych opcji leczenia. Ciężkość choroby usprawiedliwia potraktowanie pegwisomantu jako „ostatnią deskę ratunku”, przy czym należą szczególnie monitorować hepatotoksyczność i rozmiar guza. Z kolei w 2015 r. podano, że pomimo braku bezpośredniego porównania, pasyreotyd wydaje się mieć bardziej korzystny stosunek zysku do ryzyka niż pegwisomant u pacjentów z akromegalią, po niepowodzeniu operacji i SSA. W odróżnieniu od pegwisomantu, pasyreotyd czasami redukuje rozmiar guza przysadki. W dodatku iniekcje pasyreotydem są mniej niewygodne. Jednak zdarzenia niepożądane są częste. Pacjenci przyjmujący pasyreotyd powinni być monitorowani elektrokardiograficznie i pod względem glikemii, a także mogą wymagać leczenia przeciwcukrzycowego.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Poniższe opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Interwencje	prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński – Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii	prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński –Konsultant wojewódzki w dziedzinie endokrynologii (woj. mazowieckie)	dr. hab. n. med. Beata Matyjaszek-Matuszek – Konsultant wojewódzki w dziedzinie endokrynologii (woj. lubelskie)
obecnie stosowane	kabergolina, pegwisomant, pasyreotyd	„SSA (oktreotyd, lanreotyd)”	SSA, agoniści dopaminy, antagonisty receptora wzrostu
najtańsze	kabergolina	„SSA”	agoniści dopaminy
najskuteczniejsze	pegwisomant, pasyreotyd	„SSA”	SSA

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są

- 1) w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych na receptę w aptece (poziom odpłatności – ryczałt):
 - a) lanreotyd, oktreotyd m.in. we wskazaniu akromegalia,
 - b) bromokryptyna we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, w tym w akromegalii jako lek wspomagający lub w specjalnych przypadkach, jako lek alternatywny dla zabiegu chirurgicznego lub radioterapii;
- 2) w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E.22.0)” pasyreotyd u dorosłych pacjenci z akromegalią po niepowodzeniu leczenia operacyjnego lub w sytuacji, gdy nie są do niego kwalifikowani oraz po ≥6-miesięcznej terapii analogami somatostatyny I generacji w wysokich dawkach.

Ponadto lantreotyd i oktreotyd finansowane są również w ramach chemioterapii. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu akromegalii

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD /CHB* [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
bromokryptyna							
Bromocorn, tabl., 2,5 mg	30 szt.	5909990211913	12,20	17,25	17,25	ryczałt	3,20
Bromergon, tabl., 2,5 mg	30 szt.	5909990173013	13,99	19,13	19,13	ryczałt	3,20
lanreotyd							
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz. po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	6 021,54	6 430,15	6 430,15	ryczałt	4,27
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz. po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4 546,80	4 861,91	4 822,61	ryczałt	42,50
oktreotyd							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100µg/ml	5 amp. po 1 ml	5909990042913	43,20	59,53	59,53	ryczałt	3,20
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50µg/ml	5 amp. po 1 ml	5909990042715	32,40	44,19	44,19	ryczałt	3,20
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	6 480,00	6 917,55	6 917,55	ryczałt	4,57
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	4 320,00	4 621,20	4 611,70	ryczałt	12,70
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	2 160,00	2 324,85	2 305,85	ryczałt	22,20
pasyreotyd							
Signifor, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki	5909991200305	11 147,76	11 705,15	11 705,15	bezpłatny	0
Signifor, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki	5909991200312	11 147,76	11 705,15	11 705,15	bezpłatny	0
Signifor, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 60 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik fiolki	5909991200336	11 147,76	11 705,15	11 705,15	bezpłatny	0

*podano odpowiednio dla leków dostępnych w refundacji aptecznej lub dostępnych w ramach programu lekowego.

UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Tabela 12. Kwota refundacji przeznaczona na leki stosowane u dorosłych pacjentów z akromegalią wg danych NFZ, otrzymanych pismem z dnia 17.08.2017 r.

Substancja czynna	Kwota refundacji w latach 2013-2017
bromokryptyna	391 045,18
lanreotyd 90 mg	433 479,38
lanreotyd 120 mg	101 580 224,71
okreotyd 10 mg	3 638 430,54
okreotyd 20 mg	34 170 101,34
okreotyd 30 mg	62 624 713,80

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
SSA (rozumiany jako długodziałający lanreotyd i oktreotyd w wysokich dawkach) lub placebo	Okreotyd i lanreotyd są stosowane i finansowane w Polsce w leczeniu akromegalii. „Kontynuacja leczenia SSA, pomimo wcześniejszego niepowodzenia może stanowić alternatywną technologię dla ocenianej interwencji. Zgodnie z badaniem przeprowadzonym w polskich warunkach najczęściej stosowanymi dawkami są: lanreotyd 120 mg oraz oktreotyd 30 mg.	Komparatory wybrane prawidłowo.

Dodatkowo w ramach uzupełnień wnioskodawca uwzględnił jako komparator pasyreotyd (który wszedł do refundacji od 01.05.2018 r.) w analizie efektywności klinicznej i ekonomicznej; natomiast w analizie wpływu na budżet nie zawarł go, ze względu na brak wystarczających danych.

Jako komparatora wnioskodawca nie uwzględnił terapii skojarzonej SSA z agonistą dopaminy. Stwierdził, że refundowana w Polsce „bromokryptyna normalizuje stężenie IGF-1 jedynie u 10% chorych na akromegalię” i nie była wskazywana przez ekspertów klinicznych jako stosowana terapia. Natomiast kabergolina nie jest lekiem refundowanym w Polsce.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pegwisomantu w porównaniu z technologią o skuteczności placebo (tj. kontynuacja leczenia analogami somatostatyny) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których leczenie dostępnymi analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii”. Warto zwrócić uwagę, że w poniższej tabeli podano uwagi analityka Agencji dotyczące kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, które także odnoszą się do celu analizy.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z rozpoznaną akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i/lub radioterapię była niewystarczająca i u których leczenie dostępnymi analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1 lub taka forma terapii nie była przez nich tolerowana. Wnioskodawca wskazał, iż „w przypadku braku jakiegokolwiek informacji dotyczącej oporności na leczenie, dopuszczano włączenie takich badań”.	Pacjenci, którzy odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie, Pacjenci z akromegalią, nie poddawani wcześniej leczeniu (ang. <i>naive patients</i>)	Kryteria kwalifikacji do programu lekowego obejmują, m.in. brak kontroli biochemicznej po przynajmniej 6-miesięcznym stosowaniu analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu, tj. oktreotydu lub lanreotydu w wysokich dawkach bądź ich nietolerancję. Wnioskodawca w kryteriach włączenia nie odniósł się ani do wysokich dawek wcześniej stosowanych SSA ani ich długości leczenia. Ponadto, kryteria kwalifikacji do programu obejmują dyskwalifikację do ponownego leczenia operacyjnego i/lub radioterapię lub brak zgody na proponowane leczenie, co nie zostało ujęte w kryteriach włączenia wnioskodawcy. Z uwagi na powyższe, kryteria włączenia wnioskodawcy są szersze niż wnioskowana populacja docelowa.
Interwencja	Pegwisomant podawany w zakresie zalecanych dawek we wstrzyknięciu podskórnym, 10 mg/dobę z możliwością rozszerzenia do maksymalnej 30 mg/dobę na podstawie stężenia IGF-1, początkowa dawka nasycająca 80 mg/dobę. Dawki pegwisomantu należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy. Preparat podawany w monoterapii. Wnioskodawca wskazał, iż „w przypadku braku jakiegokolwiek informacji dotyczącej podawania pegwisomantu wyłącznie w monoterapii dopuszczano włączenie takich badań”.	Pegwisomant podawany w skojarzeniu z innymi lekami (tj. SSA, antagonistami dopaminy).	Brak uwag.
Komparatory	„Technologia o skuteczności placebo, tj. placebo lub kontynuacja leczenia analogami somatostatyny (pomimo, iż wcześniej nie wykazały one skuteczności).”	Nie podano.	Komparatory dobrane prawidłowo, jednak warto zaznaczyć, iż w opinii analityków Agencji utożsamianie kontynuacji leczenia analogami somatostatyny (SSA) z technologią o

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	W ramach uzupełnienia do AKL wnioskodawcy, jako komparator dodano również pasyreotydu.		skuteczności placebo jest podejściem nieprawidłowym. Do ocenianego programu lekowego będą kwalifikowani pacjenci, którzy nie osiągnęli kontroli biochemicznej na SSA, natomiast mogą oni osiągnąć częściową odpowiedź na to leczenie (np. zmniejszenie IGF-1, GH, objętości guza), dlatego też jego kontynuacja może przynieść pacjentom jakąś korzyść. Ponadto, we wnioskowanym programie lekowym wskazano, iż wcześniejsze leczenie SSA powinno się opierać na wysokich dawkach oktreotydu lub lanreotydu o przedłużonym działaniu, co nie zostało ujęte w kryteriach kwalifikacji wnioskodawcy.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy, • Zmiana stężenia IGF-1 w surowicy, • Zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich, • Rozmiar guza, • Ocena jakości życia (SSSA, PASQ), • Ocena z zakresu bezpieczeństwa – zgony, rezygnacje z badania, zdarzenia niepożądane. 	<ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, • Nieadekwatny sposób przedstawienia danych (niespójność, niepełne dane źródłowe), • Nieadekwatny cel badania. 	W kryteriach kwalifikacji odnoszących się do objawów akromegalii wskazano jedynie zmniejszenie obrzęku tkanek, natomiast nie wskazano punktów końcowych odnoszących się do ogólnych objawów akromegalii (patrz. rozdz. 3. niniejszej AWA). Zgodnie z polskimi wytycznymi (PTE 2014) „podstawowym celem leczenia akromegalii jest normalizacja wydzielania GH, co wiąże się z przywróceniem oczekiwanej długości życia chorych i poprawą jego jakości”, jednakże „ze względu na obwodowe działanie leku stężenie GH nie może służyć do oceny jego skuteczności”. Punkty końcowe są zgodne w odniesieniu do wytycznych klinicznych i projektu programu lekowego. Są również zgodne z istotnymi klinicznie punktami końcowymi wskazanymi przez ekspertów, ankietowanych przez Agencję.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne, • Prospektywne badania bez / z grupą kontrolną, • Retrospektywne badania bez / z grupą kontrolną. <p>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej. Dopuszczono możliwość włączenia nieopublikowanych danych, w których prezentowano istotne dane dla analizowanych punktów końcowych oraz wyniki z przedłużonej fazy badań RCT.*</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej poniżej 20 pacjentów, • Opis przypadku (ang. <i>case study</i>). • Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze. 	Brak uwag.
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku angielskim i polskim.	Publikacje w języku innym niż predefiniowany,	Brak uwag.

* Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączano dane z ChPL oraz informacje dotyczące stosowania pegwisomantu skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej Medline (przez PubMed), Embase i *Cochrane Library*.

Sprawdzono również: rejestry kliniczne: *ClinicalTrials.gov* i rejestr *EU Clinical Trials Register*; odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; czasopisma medyczne: *International Journal of Endocrinology*, *Endokrynologia Polska*, *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, *European Journal of Endocrinology*; strony organizacji: Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, *European Society of Endocrinology*, *International Society of Endocrinology*, *American Association of Clinical Endocrinologists*, *The Endocrine Society* (ENDO). Jako datę wyszukiwania podano 6 lutego 2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł, sposobu ich łączenia oraz przeszukanych źródeł.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz *the Cochrane Library* z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej terapii i wnioskowanego wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 4 lipca 2018 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- badanie randomizowane (ang. *randomized clinical trial*, RCT): **Trainer 2000**, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trzech dawek pegwisomantu podawanych raz dziennie (10 mg, 15 mg i 20 mg) z placebo;
- badania obserwacyjne z grupą kontrolną:
 - badanie **Zgliczyński 2007** - prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, którą stanowili pacjenci stosujący oktreotydy LAR;
 - **ACROSTUDY** (opisane w publikacjach Strasburger 2018 i Freda 2015) - otwarte badanie postmarketingowe, w którym grupy kontrolne stanowili pacjenci stosujący pegwisomant w skojarzeniu: z analogami somatostatyny lub z analogami dopaminy;
 - badanie **Bianchi 2013** – retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, którą stanowili pacjenci stosujący pegwisomant w skojarzeniu z analogami somatostatyny;
- badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej:
 - prospektywne badania: **Buhk 2010**;
 - retrospektywne badania: **GPOS** (opisane w publikacjach Berg 2010 i Sievers 2010), **Marazuela 2011**, **Basavilbaso 2010** i **Marazuela 2009**;
 - publikację **van der Lely 2001**, w której przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu obserwacji dla pacjentów z badania Trainer 2000 oraz wyniki pochodzące z innych prób klinicznych.

W publikacji Berg 2010 oceniano czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z akromegalią (pacjenci włączeni do badania GPOS) w porównaniu z populacją ogólną dopasowaną pod względem wieku i płci do grupy badanej.

W ramach uzupełnienia do AKL wnioskodawcy, włączono badania służące do przeprowadzenia porównania wnioskowanej technologii z pasyreotydem:

- badanie randomizowane (RCT): **PAOLA** (opisane w publikacji Gadelha 2014), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pasyreotydu w porównaniu z analogami somatostatyny (SSA).
- abstrakty / postery konferencyjne badań: **Gadelha 2017**, **Gadelha 2015**, **Colao 2015** – będące kontynuacją badania PAOLA;
- badanie **Bronstein 2016** – będące fazą przedłużoną do badania Colao 2014, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pasyreotydu LAR z oktreotydem LAR.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania randomizowane (RCT)			
Trainer 2000	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną, w	<u>Kryteria włączenia:</u>	<u>Pierwszorzędowy:</u> • normalizacja stężenia IGF-1,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Grant otrzymany od Sensus Drug Development</p>	<p>którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pegwisomantu u pacjentów z akromegalią</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak danych dotyczących liczby ośrodków; • badanie 4. ramienne, • randomizowane – brak opisu randomizacji; • typ hipotezy: <i>superiority</i> • okres obserwacji: 12 tygodni • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> - PEG: 10 mg/d, - PEG: 15 mg/g, - PEG: 20 mg/d, - placebo. <p>Pacjenci stosujący PEG na początku badania otrzymali dawkę nasycającą (80 mg).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z potwierdzoną akromegalią, u których po drugiej wizycie skringowej stężenie IGF-1 w surowicy co najmniej 1,3 raza przekraczało górną granicę normy, dopasowanej do wieku, • pacjenci po odstawieniu długodziałających SSA i antagonistów dopaminy, • pisemna zgoda na udział w badaniu <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie długodziałających SSA w ciągu 12. tygodni poprzedzających fazę skringową badania <p><u>Liczba pacjentów:</u> 112 osób</p> <ul style="list-style-type: none"> - PEG 10 mg/d: 26 pacjentów, - PEG 15 mg/g: 26 pacjentów, - PEG 20 mg/d: 28 pacjentów, - placebo: 32 pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia IGF-1 <p><u>Pozostałe (określone):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie GH, • miano przeciwciał przeciwko hormonowi wzrostu, • objętość guza, • jakość życia, • zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich, • ocena bezpieczeństwa
<p>PAOLA Gadelha 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG; Novartis Pharmaceuticals Corporation</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy z równoległymi grupami zaprojektowane celem wykazania wyższości PAS nad SSA (<i>superiority</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak zaślepienia, • okres obserwacji: 24 tygodnie • interwencja: <ul style="list-style-type: none"> - Grupa PAS 40: pasyreotyd 40 mg co 28 dni, i.m.; - Grupa PAS 60: pasyreotyd 60 mg co 28 dni, i.m.; - Grupa SSA: oktreatyd 30 mg co 28 dni lub lanreotyd 120 mg co 28 dni; <p>(w każdej z grup dozwolona modyfikacja dawki w zależności od tolerancji i wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • niewystarczająca kontrola akromegalii zdefiniowana jako średnie stężenie GH z pięciu próbek mierzone w ciągu 2 godzin $> 2,5 \mu\text{g/l}$ oraz stężenie IGF-1 $> 1,3 \times \text{GGN}$ dla płci i wieku; • uprzednio leczeni oktreotydem w dawce 30 mg lub lanreotydem autogel w dawce 120 mg przez co najmniej 6 miesięcy; • uprzednio leczeni SSA w skojarzeniu z agonistą dopaminy lub agonistą receptora GH o ile terapia ta została przerwana przynajmniej 8 tygodni przed skringiem; • pacjenci bez lub z przeprowadzonym uprzednio zabiegiem chirurgicznym przysadki; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ucisk na skrzyżowanie nerwów wzrokowych; • napromienianie przysadki w ciągu ostatnich 10 lat; • schorzenia układu sercowo-naczyniowego; • schorzenia wątroby i nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych związanych z funkcjonowaniem wątroby; • objawowa kamica żółciowa; • słabo kontrolowana cukrzyca. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 198 osób Grupa PAS 40: 65 pacjentów, Grupa PAS 60: 65 pacjentów, Grupa SSA: 68 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną po 24 tygodniach terapii (średnie stężenie GH $< 2,5 \mu\text{g/l}$ i normalizacja stężenia IGF-1); <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli znormalizowany poziom stężenia IGF-1 w ciągu 24 tyg.; • proporcja pacjentów, którzy uzyskali średnie stężenie GH z pięciu próbek mierzone w ciągu 2 godzin $> 2,5 \mu\text{g/l}$ w ciągu 24 tyg.; • zmniejszenie wielkości guza o ponad 25%; • zmiana nasilenia objawów akromegalii; • jakość życia związana ze zdrowiem (AcroQoL); • profil bezpieczeństwa.
Faza przedłużona badania RCT			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>van der Lely 2001</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Grant otrzymany od Sensus Drug Development</p>	<p>Prospektywne badanie typu open-label stanowiące fazę extension badania Trainer 2000.</p> <ul style="list-style-type: none"> nie wskazano liczby ośrodków, okres obserwacji: 6, 12 i 18 miesięcy (średni czas terapii PEG: 425 dni), interwencja: <ul style="list-style-type: none"> PEG podawany codziennie, dawka początkowa: 10 mg/d, a następnie dostosowywana (max 40 mg/d). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kryteria tożsame do badania Trainer 2000, przyjęcie co najmniej 1 dawki pegwisomantu w okresie 18 m-cy <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kryteria tożsame do badania Trainer 2000, <p><u>Liczba pacjentów:</u> 160 osób</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> średnie stężenie IGF-1 w surowicy
Badania obserwacyjne z grupą kontrolną			
<p>Zgliczyński 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Jednoośrodkowe (Polska) prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pegwisomantu u pacjentów z czynną akromegalią po niedoszczętej operacji gruczołaka przysadki i nieskutecznym leczeniu analogami somatostatyny.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 12 tygodni (w tym okresie pacjenci z grupy pegwisomant otrzymywali PEG w monoterapii, całkowity okres obserwacji w badaniu, łącznie z okresem podawania PEG w skojarzeniu z SSA wynosił 28 tyg.) interwencja: <ul style="list-style-type: none"> pegwisomant: dawka nasycająca: 80 mg, następnie stała dawka: 10 mg/d przez 12 tygodni, potem przez 8 tygodni dołączono oktreatyd LAR w dawce 30 mg co 4 tygodnie (okresu tego nie uwzględniono w analizie wnioskodawcy), grupa kontrolna: oktreatyd LAR: 30 mg co 4 tygodnie. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z czynną akromegalią po niedoszczętej operacji gruczołaka przysadki, u których analog somatostatyny o przedłużonym działaniu niedostatecznie kontrolował przebieg choroby. <p><u>Liczba pacjentów:</u> PEG: 5 pacjentów, SSA (OKT-LAR): 5 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> objawy kliniczne, gospodarka węglowodanowa
<p>ACROSTUDY Strasburger 2018, Freda 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.</p>	<p>Wieloośrodkowe (373 ośrodki, 14 krajów) otwarte, nieinterwencyjne badanie postmarketingowe (opierające się na danych z rejestru), w którym oceniano długoterminową efektywność stosowania pegwisomantu w monoterapii i skojarzeniu u pacjentów z akromegalią.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: średni 5,4 lat (SD 2,7), zakres: 0-11 lat, interwencje: <ul style="list-style-type: none"> PEG-mono: 12,3 (SD 8,2) - 18,1 (SD 9,2) mg/dzień, SSA+PEG: 10,1 (SD 7,2) - 19,4 (SD 12,8) mg/dzień, DA+PEG: 11,3 (SD 7,3) - 21,6 (SD 9,3) mg/dzień. <p>Pacjenci mogli być przełączani pomiędzy terapiami w dowolnym momencie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 lat, przyjęta co najmniej 1 dawka PEG w monoterapii w okresie do 5 lat <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak zdiagnozowanej akromegalii, udział w innych badaniach oceniających leki na akromegalię, konieczność chirurgicznej dekompresji w obrębie nowotworu lub konieczność zastosowania innego leczenia ze względu na utratę wzroku, porażenie nerwu czaszkowego lub nadciśnienia wewnątrzczaszkowego <p><u>Liczba pacjentów:</u> PEG-mono: 1 128 pacjentów, SSA+PEG: 768 pacjentów, DA+PEG: 123 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> normalizacja stężenia IGF-1 <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena wielkości guza przysadki, wyniki testów czynności wątroby, ocena bezpieczeństwa
<p>Bianchi 2013</p>	<p>Wieloośrodkowe (5 ośrodków w Rzymie) retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poziom IGF-1 w surowicy,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>przeprowadzone w latach 2005-2010, w którym oceniano leczenie pegwisomantem w monoterapii lub w skojarzeniu z długodziałającymi analogami somatostatyny u pacjentów z akromegalią oporną na leczenie SSA.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 6 lat interwencja: <ul style="list-style-type: none"> pegwisomant stosowany w iniekcji podskórnej, podawany raz lub 2 razy dziennie; bez dawki nasycającej; dawka początkowa 10 mg/d, dostosowanie dawki po miesiącu, a następnie co 2 miesiące podczas 1 roku. Średnia dzienna dawka: 16,8 mg/d (\pm 6,3) pegwisomant stosowany w monoterapii, pegwisomant stosowany w skojarzeniu z SSA. 	<ul style="list-style-type: none"> czynna akromegalia, rozpoznana zgodnie ze zdefiniowanymi kryteriami, wcześniejsze leczenie długodziałającymi analogami somatostatyny (oktreotyd LAR lub lankreotyd Autogel) przez co najmniej 12 miesięcy w maksymalnej tolerowanej dawce, oporność na leczenie SSA, leczenie pegwisomantem w monoterapii lub skojarzeniu z SSA przez co najmniej 6 miesięcy, dostępne informacje dot. okresu przed zastosowaniem PEG: współwystępowanie niedoczynności tarczycy, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, kardiomiopatii, bezdechu sennego, złamania kręgosłupa, występowanie wola i raka okrężnicy <p><u>Liczba pacjentów:</u> PEG w monoterapii: 35 pacjentów PEG+SSA: 27 pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> poziom GH w surowicy
Badania bez grupy kontrolnej			
<p>GPOS Berg 2010, Sievers 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.</p>	<p>Wieloośrodkowe (30 ośrodków) retrospektywne badanie obserwacyjne. Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pegwisomantu u pacjentów z akromegalią. W publikacji Berg 2010 oceniano czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z akromegalią w porównaniu do populacji ogólnej.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: średni 12 miesięcy interwencja: <ul style="list-style-type: none"> pegwisomant podawany w średniej dawce 16,8 (SD 6,7) mg/d (Berg 2010) / 16,5 (SD 8,7) mg/d (Sievers 2010) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 45 do 74 lat, aktywna akromegalia z podwyższonym poziomem IGF-1, dostępna całkowita ocena czynników ryzyka na początku badania, brak klinicznych dowodów na obecność choroby niedokrwiennej serca, planowana terapia PEG z powodu niewystarczającej kontroli choroby, z powodu oporności na konwencjonalną terapię (w tym oktreotyd lub lanreotyd), kompletny zestaw wyników dla kwestionariusza PASQ (przed i po 12 m-cach stosowania PEG), brak udziału w innych badaniach oceniających PEG <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak zgody lub możliwości na udział w badaniu, alergia na PEG, ciąża <p><u>Liczba pacjentów:</u> PEG: 133 pacjentów (w publikacji Berg 2010), PEG: 131 pacjentów (w publikacji Sievers 2010)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> normalizacja stężenia IGF-1, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego zmiana subiektywnej oceny jakości życia <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany stężenia IGF-1, działania / zdarzenia niepożądane
Marazuela 2011	<p>Wieloośrodkowe (4 ośrodki w Hiszpanii) retrospektywne, przekrojowe badanie obserwacyjne,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> akromegalia rozpoznana zgodnie ze zdefiniowanymi kryteriami, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Granty FISS 07/1119; PS09/02050-FEDER z Ministerstwa Nauki i Innowacji w Hiszpanii (<i>Instituto de Salud Carlos III, Spain</i>)</p>	<p>przeprowadzone w latach 2004-2010, bez grupy kontrolnej, badanie typu <i>cross-sectional</i>, w którym oceniano leczenie akromegalii pegwisomantem w monoterapii w rzeczywistej praktyce klinicznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: średni: 29 miesięcy (\pm 20 m-cy), zakres: 5-72 miesięcy interwencja: pegwisomant stosowany w monoterapii w postaci iniekcji podskórnych; bez dawki nasycającej; dawka początkowa 10 mg/d, co 2-3 miesiące dostosowanie dawki. 	<ul style="list-style-type: none"> obecność guza (guza) przysadki mózgowej wydzielającego GH, wcześniejsze leczenie długodziałającymi analogami somatostatyny przez co najmniej 6 miesięcy w maksymalnej tolerowanej dawce, oporność na leczenie SSA, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 75 osób</p>	<ul style="list-style-type: none"> ocena czynników ryzyka związanych ze wzrostem wielkości guza
<p>Buhk 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Pfizer Pharma GmbH</i></p>	<p>Wieloośrodkowe (5 ośrodków w Niemczech), otwarte, prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym oceniano wpływ stosowania pegwisomantu na objętość guza u pacjentów z akromegalią.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 24 miesiące; interwencja: Pegwisomant: dawka ustalana przez lekarza, zakres od 5 do 30 mg/d, iniekcje podskórne 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z czynną, niekontrolowaną akromegalią (komentarz analityków Agencji: nie zdefiniowano braku kontroli choroby), dot. obecności guza przysadki, uzyskane przed lub najpóźniej 3 tyg. po rozpoczęciu leczenia <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> równoczesne stosowanie innych leków przeciw akromegalii lub wpływających na proliferację guza (tj. analogi somatostatyny, antagonisty dopaminy), ciąża, karmienie piersią alergia na pegwisomant lub jakiegokolwiek składnik leku Somavert, brak <p><u>Liczba pacjentów:</u> 61 osób</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> objętość guza <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana objętości guza w 6 i 12 miesiącu obserwacji, liczba pacjentów z istotnym wzrostem guza, zmiana stężenia IGF-1 w surowicy.
<p>Basavilbaso 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (rejestr argentyński) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pegwisomantu w codziennej praktyce u pacjentów z akromegalią po niepowodzeniu leczenia analogami somatostatyny (oktreotydem lub lankreotydem) lub antagonistami dopaminy.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 6 miesięcy (w odniesieniu do IGF-1), do 36 miesięcy (w odniesieniu do oceny rozmiaru guza); interwencja: Pegwisomant stosowany w średniej dawce $9,6 \pm 1,1$ mg 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z akromegalią, którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej po zastosowaniu analogów somatostatyny lub nie tolerowali takiej terapii. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie podano.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 28 osób</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy po 3 i 6 miesiącach <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana masy ciała, rozmiar guza, zdarzenia niepożądane.
<p>Marazuela 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Granty dla M. Marazuela z FISS 07/1119 i Mutua Madrileña</p>	<p>Wieloośrodkowe (6 ośrodków w Hiszpanii), retrospektywne, przekrojowe badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w latach 2004-2007, badanie typu <i>cross-sectional</i>, w którym oceniano leczenie pegwisomantem w rzeczywistej praktyce klinicznej.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> akromegalia rozpoznana zgodnie ze zdefiniowanymi kryteriami, pacjenci leczeni pegwisomantem, wcześniejsze leczenie analogami somatostatyny przez co najmniej 12 miesięcy w maksymalnej tolerowanej dawce (Oktreoty LAR 30 mg/mies. lub lankreotyld autogel 120 mg/mies.), 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poziom GH i IGF-1 w surowicy <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo: poziom w surowicy fosfatazy a kalicznej, aminotransferazy alaninowej (ALT),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: średnio 22,7 miesiąca ($\pm 11,2$); interwencja: pegwisomant w iniekcjach podskórnych, początkowa dawka 10 mg/d, co 2-3 miesiące dostosowanie dawki na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy, średnia maksymalna dawka: 17 ± 7 mg/d. 	<ul style="list-style-type: none"> poziom IGF-1 pomimo wcześniejszego leczenia analogami somatostatyny przekraczający 1,25 krotnie górną granicę indywidualnej normy, pisemna zgoda na udział w badaniu <p>Liczba pacjentów: 44 osób</p>	aminotransferazy asparaginianowej (AST), <ul style="list-style-type: none"> poziom glukozy i hemoglobiny glikowanej w surowicy, średnica guza przysadki

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 16.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy w AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania dotyczące pasyreotydu włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w załączniku nr 2 do analiz wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym. Jakość badań randomizowanych oceniono zgodnie z wytycznymi Cochrane, wg skali Jadad (rozdz. 16.6. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych za pomocą skali Jadad, AKL wnioskodawcy).

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach Trainer 2000 i PAOLA zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Wnioskodawca większość ryzyk błędu w badaniu Trainer 2000 określił jako niskie, jedynie ryzyko związane z utajeniem kodu randomizacji (ze względu na brak informacji na ten temat) oceniono jako niejasne. Natomiast w badaniu PAOLA, ze względu na brak zaślepienia, ryzyko błędu wykonania oraz detekcji określono jako wysokie.

Poniższa tabela przedstawia zweryfikowane stanowisko z AKL wnioskodawcy.

Tabela 16. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane Handbook na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analityka Agencji

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	Losowy przydział do grup	Utajnienie kodu randomizacji					
Trainer 2000	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
PAOLA	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie

Ocena analityków Agencji pokrywała się z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy.

Wiarygodność pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy:

- badania kohortowe Bianchi 2013 (7 gwiazdek), Zgliczyński 2007 (8 gwiazdek) i Berg 2010 (7 gwiazdek) oceniono w skali NOS (rozdz. 16.6.4.2. AKL wnioskodawcy, str. 167-168);
- badania bez grupy kontrolnej Strasburger 2018 (ACROSTUDY) (6/8 pkt), Freda 2015 (ACROSTUDY) (8/8 pkt), Marazuela 2011 (6/8 pkt), Basavilbaso 2010 (4/8 pkt), Buhk 2010 (8/8 pkt), Sievers 2010 (6/8 pkt), van der Lely 2001 (7/8 pkt), Marazuela 2009 (6/8 pkt) oceniono w skali NICE (rozdz. 16.6.4.3. AKL wnioskodawcy, str. 169);
- przegląd systematyczny Moore 2009/Cannock 2007 oceniono w skali AMSTAR (11/11 pkt) (rozdz. 16.7.1. AKL wnioskodawcy, str. 172).

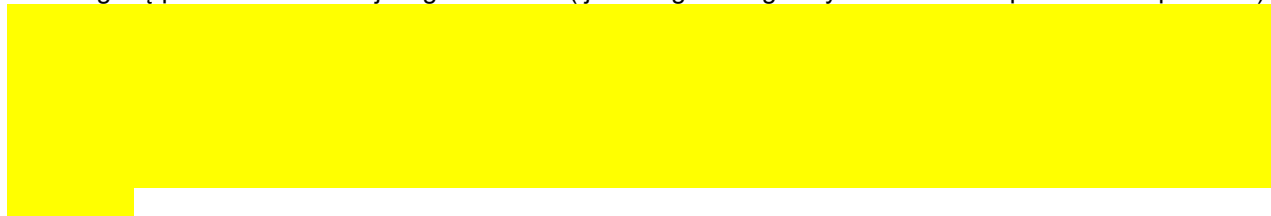
Ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE, opisane w rozdz. 16.6.3. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE AKL wnioskodawcy (str. 164).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 13., str. 120-121 AKL wnioskodawcy oraz załącznika nr 2 wnioskodawcy):

- „Do analizy skuteczności pegwisomantu włączono jedno badanie RCT (Trainer 2000), którego rezultaty poparte są wynikami badań obserwacyjnych (m.in. rejestr ACROSTUDY, GPOS), co w świetle analizowanej jednostki chorobowej jaką jest akromegalia (choroba rzadka) jest jak najbardziej wystarczające. Ponadto, należy podkreślić, iż biorąc pod uwagę ograniczoną liczebność pacjentów we wnioskowanym wskazaniu

(choroba rzadka) możliwość przeprowadzenia kilku dużych badań RCT jest ograniczona. W związku z tym należy uznać, iż ilość przedstawionych badań jest adekwatna do rzadkości wskazania.”

- „Zarówno w przypadku badań (Trainer 2000, jak i van der Lely 2001) nie sprecyzowano, czy włączani pacjenci byli oporni na wcześniejsze leczenie (m.in. SSA). W związku z czym w (...) analizie przedstawiono również wyniki dla subpopulacji pacjentów z badania Trainer 2000 czyli pacjentów z niekontrolowaną akromegalią pomimo wcześniejszego leczenia (tj. zabieg chirurgiczny i/lub radioterapia i/lub terapia SSA).



- Ponadto, do analizy klinicznej zostały włączone badania obserwacyjne (GPOS, ACROSTUDY, Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, Marazuela 2011, Buhk 2010, Bianchi 2013, Zgliczyński 2007), które cechują się wysoką wiarygodnością zewnętrzną. Populacje zawarte w ww. badaniach ściśle spełniają kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego oraz są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.”
- „Badanie Trainer 2000 otrzymało ocenę 4/5 w skali Jadad, świadcząca o wysokiej wiarygodności – jakość badania została obniżona wyłącznie z powodu braku opisu zastosowanej metody randomizacji. Ponadto, przeprowadzona analiza wiarygodności wg *Cochrane Handbook* wskazuje, na niskie ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek błędu. Jedynym źródłem potencjalnego błędu był brak informacji o utajeniu kodu alokacji.”
- „Najważniejszym punktem końcowym opisanym w odnalezionych badaniach była normalizacja stężenia IGF-1/poziom stężenia IGF-1 surowicy, który jest parametrem laboratoryjnym, więc należy do zastępczych punktów końcowych. Stężenie IGF-1 w surowicy jest jednym z głównych parametrów do oceny odpowiedzi na leczenie oraz oceny aktywności choroby stosowanych w badaniach klinicznych jak i w rutynowej praktyce klinicznej. Wykazano, iż stanowi on punkt końcowy, który w istotny sposób wpływa na śmiertelność w akromegalii. Pacjenci z akromegalią, którzy osiągnęli normalizację IGF-1 cechowali się śmiertelnością na poziomie bardzo zbliżonym do SMR w populacji ogólnej. Ponadto, normalizacja stężenia IGF-1 surowicy przyczynia się do polepszenia jakości życia oraz zmniejszenia powikłań u pacjentów z akromegalią.”
- „W badaniu obserwacyjnym Zgliczyński 2007 grupę kontrolną stanowili chorzy kontynuujący leczenie analogami somatostatyny, przy czym charakteryzowało się ono małą liczebnością obserwowanej populacji (n=10). Należy jednak zaznaczyć, że przeprowadzone zostało w polskich warunkach.”
- „We wszystkich włączonych badaniach do (...) analizy pegwisomant podawano w formie podskórnych zastrzyków. Tylko w badaniach Trainer 2000 oraz Zgliczyński 2007 lek ten stosowano w ustalonych wcześniej dawkach. W pozostałych badaniach dawka była dopasowywana indywidualnie na podstawie zmian stężenia IGF-1 w surowicy.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z analogami somatostatyny.
- W żadnym badaniu w kryteriach włączenia nie wskazano nieskuteczności wcześniejszego leczenia operacyjnego, jednakże we wszystkich badaniach wskazywano odsetki pacjentów, którzy przeszli leczenie chirurgiczne guza przysadki. Są to niezgodności z wnioskowanym programem lekowym.
W badaniu ACROSTUDY wskazano, iż spośród 1 288 pacjentów, 1 131 przed rozpoczęciem terapii pegwisomantem stosowało farmakoterapię, jednak nie wskazano, czy pacjenci byli oporni na wcześniejsze leczenie analogami somatostatyny lub nie tolerowali takiego leczenia. W badaniach Marazuela 2011 i Trainer 2000 wskazywano wyłącznie, iż pacjenci kwalifikowani do badania wykazywali oporność na wcześniejsze leczenie analogami somatostatyny (SSA), jednakże nie wskazywano, na które konkretnie SSA. Natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, będą do niego włączani pacjenci po niepowodzeniu lub nietolerancji analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu (tj. oktreotydem w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni) stosowanymi przez co najmniej 6 miesięcy.
- W badaniach Zgliczyński 2007 oraz Trainer 2000 nie dostosowywano dawki pegwisomantu, natomiast według zapisów wnioskowanego programu lekowego oraz ChPL Somavert dawki pegwisomantu należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy.

W badaniach Bianchi 2013, Marazuela 2011, Basavillbaso 2010, Buhk 2010 i Marazuela 2009 nie zastosowano dawki nasycającej, co jest niezgodne z wnioskowanym programem lekowym. Natomiast w badaniu ACROSTUDY nie podano informacji odnoszącej się podania dawki nasycającej.

W badaniu van der Lely 2001 dopuszczalna maksymalna dawka pegwisomantu wynosiła 40 mg/d i była wyższa niż wskazana we wnioskowanym programie lekowym i ChPL Somavert. Również w badaniu Buhk 2010 dawkowanie było niezgodne z ChPL Somavert i wnioskowanym PL.

- Badanie Zgliczyński 2007 jest jedynym włączonym do AKL wnioskodawcy badaniem, w którym porównywano wnioskowaną technologię z analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR). Jest to badanie niskiej jakości, bez randomizacji i zaślepienia, przeprowadzone na małej grupie pacjentów, która utrudnia wykazanie rzeczywistych różnic między porównywanymi terapiami. Okres obserwacji był krótki, wynosił 12 tygodni i nie pozwala na dokonanie pełnej oceny skuteczności stosowania pegwisomantu w czasie zgodnym z zapisami wnioskowanego programu lekowego. Czas leczenia we wnioskowanym PL trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. Zgodnie z zapisami wnioskowanego PL, jednym z kryteriów wyłączenia jest „brak odpowiedzi na leczenie w sytuacji, gdy nie uzyskano normalizacji stężenia IGF-1 odpowiednio dla płci i wieku, po co najmniej 12 miesięcznym okresie podawania pegwisomantu w najwyższej tolerowanej dawce”.
- Wszyscy pacjenci włączeni do badania Buhk 2010 byli rekrutowani z badania GPOS, a następnie zostali przeniesieni do badania ACROSTUDY. Natomiast w badaniu Marazuela 2011 wielu włączonych pacjentów było włączonych do innych badań, w tym do badania Marazuela 2009. W związku z tym może zachodzić dublowanie wyników.
- Badania z długich okresów obserwacji (>12 miesięcy) nie odzwierciedlały zapisów programu lekowego, w którym wskazano, że z leczenia PEG wyłączani są pacjenci, którzy nie uzyskali normalizacji IGF-1 po co najmniej 12 miesiącach leczenia. Tym samym efekt PEG przedstawiony w tych badaniach nie będzie odzwierciedlał tego uzyskanego podczas leczenia w ocenianym programie lekowym.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- W odniesieniu do porównania pegwisomantu z pasyreotydem, „autorzy uzupełnienia zidentyfikowali heterogeniczności metodologiczne oraz kliniczne uniemożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego. Wyniki uzyskane z analizy pośredniej metodą Buchera byłyby obarczone dużą niepewnością, a ich wiarygodność byłaby niska oraz ograniczona.” W związku z czym zdecydowano się na przedstawienie zestawienia wyników.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Akromegalia jest chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), spowodowanym najczęściej guzem przysadki (patrz rozdz. 3 niniejszej AWA). Zgodnie z polskimi wytycznymi (PTE 2014) „podstawowym celem leczenia akromegalii jest normalizacja wydzielania GH, co wiąże się z przywróceniem oczekiwanej długości życia chorych i poprawą jego jakości”. Taka ocena nie jest możliwa u pacjentów leczonych pegwisomantem, który jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu, wiąże się z receptorami GH na powierzchni komórek i blokuje wiązanie się GH z receptorem, przez co hamuje działanie GH, jednak nie wpływa na jego wydzielanie. Zgodnie z ChPL Somavert oraz polskimi wytycznymi (PTE 2014) „ze względu na obwodowe działanie leku stężenie GH nie może służyć do oceny jego skuteczności”.
- Istnieje ścisła fizjologiczna zależność między stężeniami GH i IGF-1 w akromegalii, co sugeruje, iż poziom IGF-1 może być surogatowym markerem aktywności GH. Jednakże pojawiły się obawy, że nawet u 50% pacjentów z niedoborem GH poziom IGF-1 może być prawidłowy, co może utrudniać identyfikację niezamierzonego nadmiernego leczenia (nieuzasadnionego stosowanie zbyt wysokiej dawki leku) [CADATH 2006, SMC 2005].
- Zgodnie z zapisami ChPL Somavert, pegwisomant nie zmniejsza rozmiarów guza przysadki. W związku z tym ocena wielkości guza w badaniach nie ma na celu oceny skuteczności pegwisomantu, ale zapobieganie powikłaniom wywołanym rozrostem guza.
- W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki przeprowadzonych metaanaliz dostępnych danych z badań jednoramiennych / ramion PEG. Jednakże badania te różniły się zarówno pod względem metodologicznym, jak i klinicznym: różnice w jakości badań, włączono badania prospektywne i retrospektywne, różnice w populacji i dawkowaniu pegwisomantu. Jak wskazano w dodatkowych ograniczeniach jakości badań zidentyfikowanych przez analityków Agencji, w badaniach włączonych

do metaanalizy wnioskodawcy może zachodzić dublowanie wyników. Ponadto, nie przedstawiono dokładnej metodyki wykonanej analizy i nie przedstawiono parametru I^2 wskazującego na rozkłady heterogeniczności. W związku z powyższym, w niniejszej AWA przedstawiono wyniki każdego z badań osobno.

- Należy zwrócić uwagę, iż w badaniu Trainer 2000 w grupie kontrolnej (placebo) 10% pacjentów uzyskało normalizację IGF-1, natomiast w badaniu PAOLA (badanie dla PAS) w grupie kontrolnej, stosującej SSA żaden pacjent nie uzyskał normalizacji IGF-1. Taki wynik badania Trainer 2000, które było randomizowane i podwójnie zaślepienie, wpływa na obniżenie jego wiarygodności.
- W analizie wnioskodawcy, wskazano, iż dane dotyczące normalizacji IGF-1 w badaniu ACROSTUDY dla okresu obserwacji wynoszącego 4 lata zaczerpnięto z publikacji Freda 2015, natomiast dane te pochodzą z nowszej publikacji Strasburger 2018.
- W Załączniku nr 2 wnioskodawcy zawierającym porównanie pegwisomantu z pasyreotydem, w tabeli nr 13 (str. 36-37) błędnie podano, iż w badaniu Bronstein 2016 interwencją stanowił pegwisomant, a nie pasyreotydy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Oceny skuteczności i bezpieczeństwa w AKL wnioskodawcy dokonano zarówno na podstawie badania randomizowanego i jego przedłużonej fazy oraz badań obserwacyjnych i rejestrów klinicznych. Należy jednak zwrócić uwagę, iż wyniki dla porównania wnioskowanej technologii (pegwisomantu) ze wskazanym przez wnioskodawcę komparatorem (kontynuacja leczenia analogami somatostatyny, SSA) przedstawiono na podstawie badania obserwacyjnego Zgliczyński 2007 (pegwisomant vs. oktreotydy LAR) oraz przeprowadzono zestawienie wyników dla porównania pegwisomant vs. pasyreotydy. W badaniu randomizowanym oceniano natomiast skuteczność i bezpieczeństwo pegwisomantu w porównaniu z placebo.

W niniejszym rozdziale AWA omówiono najważniejsze punkty końcowe. W pierwszej kolejności zaprezentowano wyniki odnoszące się do porównania wnioskowanej technologii z aktywnymi komparatorami. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono w tabelach pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki porównania z aktywnym komparatorem

Zgliczyński 2007

W badaniu Zgliczyński 2007 w ramach skuteczności zastosowanej terapii oceniano zmiany stężenia IGF-1 w surowicy, objawy kliniczne oraz zmiany w gospodarce węglowodanowej. Jednakże w badaniu tym do grupy otrzymującej pegwisomant zakwalifikowano wyłącznie pacjentów z cukrzycą, natomiast grupę kontrolną (otrzymującą oktreotydy LAR) stanowili pacjenci bez cukrzycy. W związku z tym, w niniejszej AWA nie przedstawiono wyników dotyczących gospodarki węglowodanowej i przebiegu cukrzycy dla porównywanych technologii (PEG vs. OKT-LAR), wyniki dla ramienia PEG przedstawiono razem z wynikami badań obserwacyjnych.

Stężenie IGF-1 w surowicy

U żadnego pacjenta leczonego pegwisomantem nie stwierdzono całkowitej normalizacji IGF-1, autorzy badania Zgliczyński 2007 wskazują krótki okres leczenia oraz zastosowanie względnie niskich dawek leku jako prawdopodobne tego przyczyny.

Pegwisomant już w pierwszym tygodniu stosowania spowodował u wszystkich leczonych szybki spadek stężenia IGF-1 — o średnio 40,5% (z 1270 ± 229 do 759 ± 223 $\mu\text{g/l}$; $p=0,04$). Dalszy spadek stężenia IGF-1, w kolejnych tygodniach stosowania niezmięnionej dawki pegwisomantu, wskazywał na wzrastającą z czasem skuteczność tego leczenia. Po 12. tygodniach obserwacji u wszystkich pacjentów stosujących monoterapię pegwisomantem stwierdzono istotną statystycznie redukcję stężenia IGF-1 w surowicy względem wartości wyjściowych z poziomu $1\ 270 \pm 175$ $\mu\text{g/l}$ do poziomu 604 ± 180 $\mu\text{g/l}$ ($p<0,02$) w populacji pacjentów z akromegalią oporną na leczenie analogiem somatostatyny. W grupie stosującej analog somatostatyny (OKT-LAR) również stwierdzono istotną statystycznie redukcję stężenia IGF-1 względem wartości wyjściowych. Stężenie IGF-1 po 12 tygodniach obserwacji było istotnie statystycznie niższe w grupie PEG niż w grupie OKT-LAR (604 vs. $1\ 330$ $\mu\text{g/l}$, $p<0,02$). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – zmiany stężenia IGF-1 w surowicy, porównanie PEG vs. SSA, 12 tyg. obserwacji (badanie Zgliczyński 2007)

Punkt końcowy	Interwencja	Interwencja		Istotność statystyczna, p	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
		PEG N=5	OKT-LAR N=5		
Zmiana stężenia IGF-1 w surowicy (SD) [µg/l]	Wartość wyjściowa	1 270 (229*)	1 382 (175)	p<0,02	niska
	Wartość w 12. tyg. obserwacji	604 (180)	1 330 (b.d.)		

* Komentarz analityków Agencji: W publikacji Zgliczyński 2007 przedstawiając dane wyjściowe wskazano, iż w grupie PEG początkowo stężenie IGF-1 wynosiło $1\,270 \pm 229$ µg/l, natomiast prezentując wyniki dla zmiany stężenia IGF-1 po 12. tygodniach leczenia w grupie PEG względem wartości wyjściowych, wskazano, iż początkowe stężenie tego parametru wynosiło $1\,270 \pm 175$ µg/l.

Zakończenie leczenia pegwisomantem (w monoterapii oraz w późniejszym leczeniu skojarzonym z OKT-LAR, nieprzedstawianym w niniejszej analizie – patrz rozdz. 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy w niniejszej AWA), mimo stałego stosowania oktreotydu LAR spowodowało gwałtowny wzrost średniego stężenia IGF-1 (z 608 ± 133 µg/l do $1\,206 \pm 99$ µg/l, $p<0,05$), które powróciło do wartości porównywalnych z wyjściowymi.

Objawy kliniczne

U wszystkich pacjentów stosujących pegwisomant stwierdzono poprawę kliniczną wyrażoną w zmniejszeniu dolegliwości bólowych ze strony układu kostno-stawowego, zmniejszeniu bólu głowy oraz zmniejszeniu obrzmienia tkanek miękkich. W grupie kontrolnej, stosującej analog somatostatyny (oktreotyd LAR), wszyscy pacjenci osiągnęli jedynie zmniejszenie nasilenia bólów głowy.

Wszyscy pacjenci z grupy PEG deklarowali poprawę samopoczucia w czasie leczenia: 3 wskazało, iż ich samopoczucie uległo „zdecydowanej poprawie”, a 2 „poprawie”. Natomiast pacjenci otrzymujący wyłącznie oktreotyd LAR określali swoje samopoczucie jako „poprawę” (2 osoby), „bez zmian” (2 osoby), a jeden pacjent wskazał, iż jego samopoczucie uległo „pogorszeniu”. Jedynie w odniesieniu do samooceny określanej jako „zdecydowana poprawa” obliczony wynik OR był na granicy istotności statystycznej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – objawy kliniczne, PEG vs. SSA, 12 tyg. obserwacji (badanie Zgliczyński 2007)

Punkt końcowy	n/N (%*)		OR/RB* (95% CI)	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
	PEG N=5	SSA N=5		
„Zdecydowana poprawa” samopoczucia wg pacjenta	3 (60%)	0 (0%)	13,08 (1,01; 170,31)	niska
„Poprawa” samopoczucia wg pacjenta	2 (40%)	2 (40%)	1,00 (0,22; 4,56)	niska
„Brak zmian” samopoczucia wg pacjenta	0 (0%)	2 (40%)	0,11 (0,01; 1,99)	niska
„Pogorszenie” samopoczucia wg pacjenta	0 (0%)	1 (20%)	0,14 (0,00; 6,82)	niska

* Obliczenia wnioskodawcy.

Porównanie z pasyreotydem

Normalizacja IGF-1

PEG po 12. tygodniach stosowania pozwolił na osiągnięcie normalizacji stężenia IGF-1, w zależności od zastosowanej dawki, u 38% pacjentów (dawka 10 mg), 75% (dawka 15 mg) i 82% (dawka 20 mg). Należy jednak zwrócić uwagę, iż populacja włączona do badania Trainer 2000 była szersza niż wnioskowana, zarówno w odniesieniu do populacji ogólnej i podgrupy.

PAS, po 24. tygodniach stosowania spowodował normalizację stężenia IGF-1, w zależności od przyjmowanej dawki, u 25% (PAS 40) i 26% pacjentów (PAS 60).

W dłuższym okresie obserwacji (faza *extension*) w grupie pacjentów stosujących PEG normalizację IGF-1 osiągnęło 97% pacjentów (≥ 12 miesięcy obserwacji). Należy jednak zwrócić uwagę, iż w badaniu van der Lely 2001 maksymalna dopuszczalna dawka PEG była wyższa niż w ChPL i wnioskowanym PL (wynosiła 40 mg/d). Natomiast w grupach stosujących PAS odsetek pacjentów, którzy osiągnęli normalizację IGF-1 wyniósł od 20% (badanie Bronstein 20016, 12 tyg. obserwacji) do 38% (badanie PAOLA, 52 tyg. obserwacji).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy, zestawienie wyników dla porównania PEG vs. PAS (badania: Trainer 2000, PAOLA, van der Lely 2001, Bronstein 2016)

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Populacja	n/N (%)	
Efektywność eksperymentalna (RCT)					
Trainer 2000	12 tyg.	PEG	Ogółem	10/26 (38%)	
			PEG 10 mg		
			Ogółem	18/26 (75%)	
			PEG 15 mg		
			Ogółem	23/28 (82%)	
			PEG 20 mg		
PAOLA (Gadelha 2014)	24 tyg.	PAS	PAS 40	16/65 (25%)	
			PAS 60	17/65 (26%)	
Efektywność eksperymentalna – faza extension (nRCT)					
van der Lely 2001	≥ 12 m-cy	PEG	PEG**	Ogółem	87/90 (97%)
PAOLA (Gadelha 2015, Calao 2015)	52 tyg.	PAS	PAS 40	Ogółem	16/49 (32,7%)
			PAS 60	17/45 (37,8%)	
PAOLA (Gadelha 2017)	30 m-cy	PAS	PAS 40	Ogółem	18/57 (31,6%)
			PAS 60	16/54 (29,6%)	
Bronstein 2016	12 tyg.	PAS	PAS	Ogółem	16/81 (19,8%)
	24 tyg.			25/81 (30,9%)	
	52 tyg.			22/81 (27,2%)	

; ** Dzienna dawka wynosiła 10 mg, a następnie była dostosowywana (max dawka: 40 mg/d). Średnia dawka PEG dla 12 miesięcy wyniosła 18,0 mg/d (SD: 0,7), a dla 18 miesięcy 19,6 mg/d (SD: 1,4).

Zmiany stężenia IGF-1

Stosowanie PEG w 12. tygodniowym okresie obserwacji, w zależności od przyjmowanej dawki leku, przyczyniło się do obniżenia stężenia IGF-1 w surowicy o: 27% (PEG 10 mg), 50% (PEG 15 mg) i 63% (PEG 20 mg).

PAS, w 24 tygodniowym okresie obserwacji, w zależności od zastosowanej dawki przyczynił się do obniżenia stężenia IGF-1 w surowicy o 28% (PAS 40) i o 39% (PAS 60).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – zmiana stężenia IGF-1 w surowicy, zestawienie wyników dla porównania PEG vs. PAS (badania: Tariner 2000, PAOLA)

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Populacja	N	% zmiana IGF-1
Efektywność eksperymentalna (RCT)					
Trainer 2000	12 tyg.	PEG	Ogółem	26	-26,7 (SD: 27,9)
			PEG 10 mg		
			Ogółem	26	-50,1 (SD: 26,7)
			PEG 15 mg		
			Ogółem	28	-62,5 (SD: 21,3)
			PEG 20 mg		
PAOLA (Gadelha 2014)	24 tyg.	PAS	PAS 40	65	-28,0 (95% CI: -37,1; -18,9)
			PAS 60	65	-38,6 (95% CI: -47,3; -29,9)

GH

Pegwisomant nie wpływa na poziom GH, w związku z czym, w niżej przedstawionej AWA przedstawiono wyniki wyłącznie dla pasyreotydu.

W 24. tygodniowym okresie obserwacji, wśród pacjentów stosujących PAS 40 u 35% pacjentów poziom GH wyniósł < 2,5 µg/l, a u 12% wyniósł < 1 µg/l, średnia zmiana GH wyniosła -23,1%. Natomiast w grupie pacjentów stosujących PAS 60, poziom GH wynoszący < 2,5 µg/l i < 1 µg/l uzyskało odpowiednio 43% i 19% pacjentów. Średnia zmiana GH w tej grupie wyniosła -51%.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – poziom GH, 24 tyg. obserwacji – dane dychomiczne (badanie: PAOLA (Gadelha 2014))

Punkt końcowy		Interwencja	n/N (%)
Poziom GH	< 1 µg/l	PAS 40	8/65 (12%)
		PAS 60	12/65 (19%)
	< 2,5 µg/l	PAS 40	23/65 (35%)
		PAS 60	28/65 (43%)

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – zmiana GH, 24 tyg. obserwacji – dane ciągłe (badanie: PAOLA (Gadelha 2014))

Punkt końcowy	Interwencja	Średnia zmiana (95% CI)
Zmiana GH	PAS 40	-23,1% (-47,7; 1,5)
	PAS 60	-50,9% (-61,8; -39,9)

Zmniejszenie guza

Zgodnie z ChPL Somavert, pegwisomant nie wpływa na rozmiar guza przysadki, w związku z czym, w niżej przedstawionej AWA przedstawiono wyniki wyłącznie dla pasyreotydu.

W 24. tygodniowym okresie obserwacji, wśród pacjentów stosujących pasyreotydu, w zależności od stosowanej dawki ponad 25% zmniejszenie guza stwierdzono: PAS 40: u 19% i PAS 60: u 11% pacjentów, a średnia zmiana wielkości wyniosła odpowiednio: -14,4% i -9,5%.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – zmniejszenie wielkości guza, 24 tyg. obserwacji – dane dychomiczne (badanie: PAOLA (Gadelha 2014))

Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)
Zmniejszenie wielkości guza > 25%	PAS 40	12/65 (18,5 %)
	PAS 60	7/65 (10,8 %)

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności – zmniejszenie wielkości guza, 24 tyg. obserwacji – dane ciągłe (badanie: PAOLA (Gadelha 2014))

Punkt końcowy	Interwencja	Średnia zmiana
Zmiana wielkości guza	PAS 40	-14,4%
	PAS 60	-9,5%

Wyniki badań jednoramiennych / ramienia PEG

Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy

W siedmiu badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy analizowano odsetki pacjentów, którzy uzyskali normalizację IGF-1: ACROSTUDY, GPOS, Bianchi 2013, Marazuela 2011, Basavilbaso 2010, Buhk 2010 oraz Marazuela 2009. Należy zwrócić uwagę, iż w badaniu Buhk 2010 przedstawiono wyniki odnoszące się do liczby pacjentów, u których IGF-1 wyniósł 1xGGN lub mniej.

W poszczególnych okresach obserwacji, odsetki pacjentów z akromegalią, którzy stosowali monoterapię pegwisomantem i uzyskali normalizację stężenia IGF-1 wyniosły odpowiednio: po 3 miesiącach: 45% pacjentów, po 6 miesiącach: od 54% do 59%, po roku: od 61 do 68%, po 1,5 roku: 84%, po 2 latach: od 66 do 75%, po 3 latach: 66%, po 4 latach: 65%, po 5 latach: od 73 do 80%, po 6 latach: 67%, a po 7 latach: 71% pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy, PEG w monoterapii (badania: ACROSTUDY, GPOS, Bianchi 2013, Marazuela 2011, Basavilbaso 2010, Buhk 2010, Marazuela 2009)

Punkt końcowy	Badanie	Średnia dzienna dawka PEG	n/N (%)	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
3-miesięczny okres obserwacji	Basavilbaso 2010	9,6 mg/d	9/20 (45,0%)	niska
6-miesięczny okres obserwacji	ACROSTUDY (Freda 2015)	13 mg/d	244*/444 (55% [^])	niska
	Basavilbaso 2010	9,6 mg/d	10/17 (58,8%)	niska
	Buhk 2010	15,3 mg/d	31/57 (54,4%*)	niska
12-miesięczny okres obserwacji	ACROSTUDY (Strasburger 2018)	15,8 mg/d	366/596 ^{&} (61,4%)	niska
	Buhk 2010	18,1 mg/d	33/49 (67,3%*)	niska
	GPOS (Berg 2010)	16,8 mg/d	42/62 (67,7%*)	niska
18-miesięczny okres obserwacji	Marazuela 2009	17 mg/d	37/44 (84%)	niska
24-miesięczny okres obserwacji	ACROSTUDY (Strasburger 2018)	16,8 mg/d	347/523 ^{&} (66,4%)	niska
	Marazuela 2011	18 mg/d	55/75 (74%)	niska
	Buhk 2010	19,7 mg/d	34/45 (75%*)	niska
3-letni okres obserwacji	ACROSTUDY (Strasburger 2018)	b.d.	279/421 ^{&} (66,3%)	niska
4-letni okres obserwacji	ACROSTUDY (Strasburger 2018 ^{**})	b.d.	225/345 ^{&} (65,2%)	niska
5-letni okres obserwacji	ACROSTUDY (Strasburger 2018)	18,0 mg/d	191/263 ^{&} (72,6%)	niska
	Bianchi 2013	16,8 mg/d	28/35 (80%)	niska
6-letni okres obserwacji	ACROSTUDY (Strasburger 2018)	b.d.	123/183 ^{&} (67,2%)	niska
7-letni okres obserwacji	ACROSTUDY (Strasburger 2018)	18,1 mg/d	85/120 ^{&} (70,8%)	niska

* Obliczenia wnioskodawcy; ^ Dane odczytane z wykresu; ** W analizie wnioskodawcy podano, iż dane z 4-letniego okresu obserwacji zaczerpnięto z publikacji Freda 2015, jednakże pochodzą one z publikacji Strasburger 2018; & Raportowana liczba pacjentów, u których zastosowano leczenie PEG i oceniano stężenie IGF-1

Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy

Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy były oceniane w badaniach GPOS, Bianchi 2013, Marazuela 2011, Basavilbaso 2010, Buhk 2010 i Marazuela 2009.

We wszystkich badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy wnioskodawcy terapia pegwisomantem prowadziła do obniżenia stężenia IGF-1 w surowicy. W 3. i 6. miesięcznym oraz 5. letnim okresie obserwacji zmiany IGF-1 względem wartości początkowych były istotne statystycznie. Dla 12 miesięcznego okresu obserwacji nie podano informacji o istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności – zmiana stężenia IGF-1, PEG w monoterapii (badania: GPOS, Bianchi 2013, Basavilbaso 2010)

Średni okres obserwacji	Badanie	N	Stężenie IGF-1 [µg/l] (SD)		Średnia zmiana (zmiana %)	Istotność statystyczna p	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa			
3-miesięczny	Basavi baso 2010	28	812,67 (341,64)	492 (220,97)	-320,67* (-39,5%*)	p<0,01	niska
6-miesięczny	Basavi baso 2010	28	812,67 (341,64)	367,80 (190,19)	-367,8* (-45,3%*)	p<0,001	niska

Średni okres obserwacji	Badanie	N	Stężenie IGF-1 [µg/l] (SD)		Średnia zmiana (zmiana %)	Istotność statystyczna p	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa			
12-miesięczny	GPOS (Sievers 2010)	131	b.d.	b.d.	-209,9 ±229,2	b.d.	niska
5-letni	Bianchi 2013	35	736 (258)	269 (203)	-467* (-63,5%*)	p<0,05	niska

* Obliczenia wnioskodawcy

Również w odniesieniu zmiany IGF-1 wyrażanej jako krotność górnej granicy normy (GGN) lub SDS (ang. *standard deviation score*) we wszystkich badaniach terapia pegwisomantem prowadziła do obniżenia stężenia IGF-1 w surowicy. Dla 3., 6., 12. (w badaniu GPOS (Berg 2010) w odniesieniu do pacjentów z normalizacją IGF-1) i 18. miesięcznego (Marazuela 2009) oraz 5. letniego okresu obserwacji zaobserwowane różnice względem wartości wyjściowych były istotne statystycznie. Dla niektórych wyników nie podano informacji o istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności – zmiana stężenia IGF-1 (krotności GGN i SDS), PEG w monoterapii (badania: GPOS, Bianchi 2013, Basavilbaso 2010)

Średni okres obserwacji	Badanie	N	Stężenie IGF-1 [µg/l] (SD)		Średnia zmiana (zmiana %)	Istotność statystyczna p	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa			
Krotność GGN							
3-miesięczny	Basavi baso 2010	28	2,64 (1,10)	1,58 (0,8)	-1,06* (-40,2%*)	p<0,01	niska
6-miesięczny	Basavi baso 2010	28	2,64 (1,10)	1,29 (0,67)	-1,35* (-51,1%*)	p<0,001	niska
	Buhk 2010	57	1,7 (1,1)	1,0 (0,7)	-0,7* (-41,2%*)	b.d.	niska
12-miesięczny	GPOS (Berg 2010) – pacjenci z normalizacją IGF-1	42	1,6 (0,7)	0,7 (0,2)	-0,9* (-56,3%*)	p<0,0001	niska
	GPOS (Berg 2010) – pacjenci z częściową normalizacją IGF-1	20	2,00 (1,10)	1,4 (0,4)	-0,6* (-30,0%*)	p=0,21	niska
	GPOS (Sievers 2010) – pacjenci z poprawą wg PASQ	58	1,70 (0,82)	1,03 (0,72)	-0,65 (SD 1,06) (-38,2*)	b.d.	niska
	GPOS (Sievers 2010) – pacjenci bez zmian wg PASQ	41	1,52 (0,70)	0,93 (0,52)	-0,59 (SD 0,70) (-38,8*)	b.d.	niska
	GPOS (Sievers 2010) – pacjenci z pogorszeniem wg PASQ	30	1,56 (0,66)	0,91 (0,65)	-0,65 (SD 0,79) (-41,7%*)	b.d.	niska
	Buhk 2010	49	1,7 (1,1)	0,9 (0,5)	-0,8* (-47,1%*)	b.d.	niska
18-miesięczny	Buhk 2010	45	1,7 (1,1)	0,8 (0,3)	-0,9* (-52,9%*)	b.d.	niska
	Marazuela 2009	44	2,15 (0,84)	0,80 (0,39)	-1,35* (-60% ±19)	p<0,001	niska
24-miesięczny	Marazuela 2011	75	2,37 (1,13)	0,73 (0,44)	-1,64* (-60% ±20)	b.d.	niska
Krotność SDS							
5-letni	Bianchi 2013	35	6,9 (zakres: 2,7; 19,1)	1,0 (-0,5; -14,1)	-5,9* (-74,7%*)	p<0,05	niska

* Obliczenia wnioskodawcy

Jakość życia

Spośród jednoramiennych badań obserwacyjnych jakość życia oceniano tylko w badaniu GPOS (dane z publikacji Sievers 2010). W badaniu tym zastosowano kwestionariusz PASQ, w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki tylko dla pacjentów, dla których na początku badania był dostępny całkowicie wypełniony kwestionariusz (N=131).

Po 12 miesięcznym okresie obserwacji stwierdzono istotną statystycznie poprawę jakości życia (całkowity wynik kwestionariusza PASQ) w porównaniu do stanu wyjściowego. W odniesieniu do poszczególnych domen, istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych stwierdzono dla objawów: opuchlizna tkanek miękkich,

parestezie i osiągnięty stan zdrowia. Dla pozostałych objawów różnice (wartość po zastosowaniu leczenia PEG vs. wartości wyjściowe) nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia wg kwestionariusza PASQ, PEG w monoterapii, 12-miesięczny okres obserwacji, liczba pacjentów: 131 (badanie GPOS (Sievers 2010))

Punkt końcowy	Średnia wartość PASQ (SD)		Różnica średnich zmian (SD)	Istotność statystyczna, p	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa			
Ból głowy	2,5 (2,5)	2,2 (2,4)	-0,3 (2,0)	NS	niska
Pocenie się	2,9 (2,7)	2,5 (2,3)	-0,4 (2,3)	p=0,0883	niska
Ból stawów	3,5 (2,7)	3,3 (2,5)	-0,3 (2,5)	NS	niska
Zmęczenie	3,4 (2,5)	3,2 (2,4)	-0,1 (2,3)	NS	niska
Opuchlizna tkanek miękkich	2,7 (2,5)	2,0 (2,2)	-0,7 (2,5)	p=0,0026	niska
Parestezie	2,3 (2,3)	1,7 (2,0)	-0,6 (1,7)	p=0,0003	niska
Osiągnięty stan zdrowia	4,5 (2,4)	3,9 (2,2)	-0,6 (2,1)	p=0,0026	niska
Całkowity wyn k kwestionariusza PASQ	17,3 (10,7)	15,0 (9,8)	-2,3 (8,4)	p=0,0023	niska

Objętość gruczolaka przysadki

Oceny objętości guza dokonano w 7 badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy: ACROSTUDY (w publikacji Freda 2015), GPOS (w publikacji Sievers 2010), Bianchi 2013, Marazuela 2011, Basavilbaso 2010, Buhk 2010 i Marazuela 2009. Należy jednak zauważyć, iż zgodnie z zapisami w ChPL Somavert, „leczenie pegwisomantem nie zmniejsza rozmiarów guza” (komentarz analityków Agencji: guza przysadki), w związku z tym „wszyscy pacjenci z guzem przysadki powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą w czasie leczenia, aby zaobserwować ewentualny rozrost guza”. [ChPL Somavert]

W poszczególnych badaniach zmiany wielkości guza jako istotne / znaczące definiowano w następujący sposób:

- ACROSTUDY: zmiana o więcej niż 3 mm w najdłuższej średnicy guza oraz w przypadku makrogruczolaków dodatkowe kryterium zmiany objętości o więcej niż 20% względem wartości wyjściowych;
- Bianchi 2013, Buhk 2010: wzrost guza powyżej 25% lub o co najmniej 0,5 ml (cc) objętości względem wartości wyjściowych;
- Marazuela 2011, Marazuela 2009: wzrost guza powyżej 20% (dla guzów o objętości 1 ml lub większej) lub co najmniej 3 mm w jednej z ocenianych średnic guza (dla guzów o objętości mniejszej niż 1 cm³), względem wartości wyjściowych.

W badaniach Basavilbaso 2010 i GPOS nie zdefiniowano znaczącej zmiany wielkości guza.

W dwóch badaniach (Marazuela 2009: 18-miesięczny okres obserwacji i Marazuela 2011: 24- miesięczny okres obserwacji) stwierdzono wystąpienie przypadków istotnego wzrostu guza, odpowiednio u 6,8% i 6,7% pacjentów. W 12. i w 24. miesięcznym okresie obserwacji raportowano wzrost objętości guza u odpowiednio u 1,6% (badanie GPOS) i u 1,8% (ACROSTUDY), ponadto w badaniu Buhk 2010 u 5% pacjentów stwierdzono wzrost objętości guza \geq 25%. W 2 badaniach, w 24- miesięcznym okresie obserwacji raportowano również zmniejszenie objętości guza: w badaniu ACROSTUDY u 2,4% pacjentów, natomiast w badaniu Buhk 2010 średnia zmiana wyniosła 0,07 ml (nie wskazano jednak odsetka pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie guza). W badaniu Bianchi 2013 (5 letni okres obserwacji) u żadnego pacjenta nie stwierdzono znaczącego wzrostu guza, a w badaniu Basavilbaso 2010 (36. miesięczny okres obserwacji) – nie stwierdzono żadnego przypadku zwiększenia objętości guza. Dla większości wyników nie wskazano istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności – zmiany objętości guza, PEG w monoterapii (badania: ACROSTUDY, GPOS, Bianchi 2013, Marazuela 2011, Basavilbaso 2010, Buhk 2010, Marazuela 2009)

Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)	Zmiana wielkości guza względem wartości początkowych	Istotność statystyczna p	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
Łączny (po 3., 6., 12., 24. i 36. miesiącach)	Basavilbaso 2010	15/15 (100%)	Brak zwiększenia objętości guza.	b.d.	niska

Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)	Zmiana wielkości guza względem wartości początkowych	Istotność statystyczna p	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
12-miesięczny	GPOS (Sievers 2010) - pacjenci, u których dokonano oceny wg PASQ	2/129 (1,6%*)	Zwiększenie objętości guza.	b.d.	niska
	Buhk 2010	3/61 (4,9%)	Wzrost objętości o >25%.	b.d.	niska
18-miesięczny	Marazuela 2009	3/44 (6,8%)	Istotny wzrost objętości guza.	b.d.	niska
24-miesięczny	ACROSTUDY (Freda 2015)	10/542 (1,8%)	Wzrost objętości guza.	b.d.	niska
		2/542 (0,37%)	Wzrost lub redukcja rozmiaru guza.	b.d.	niska
		13/542 (2,4%)	Zmniejszenie rozmiaru guza.	b.d.	niska
	Marazuela 2011	5/75 (6,7%)	Istotny wzrost objętości guza.	b.d.	niska
	Buhk 2010	N=45	Zmniejszenie rozmiaru guza: wartość początkowa, mediana: 1,86 ml (SD 0,54) wartość końcowa, mediana: 1,79 ml (0,54) zmiana: $\Delta=0,07$ ml*	p=0,54	niska
5-letni	Bianchi 2013	0/35 (0%)	Znaczący wzrost objętości guza.	b.d.	niska

* Obliczenia wnioskodawcy

Gospodarka węglowodanowa

W trzech badaniach obserwacyjnych oceniano metabolizm glukozy u pacjentów stosujących pegwisomant: GPOS (opisane w publikacji Berg 2010), Marazuela 2009 oraz Zgliczyński 2007. Punktami końcowymi służącymi do oceny gospodarki węglowodanowej były: poziom glukozy, stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. *fasting plasma glucose*, FPG).

W badaniu GPOS 37,6% włączonych do badania pacjentów z akromegalią miało cukrzycę, w badaniu Marazuela 2009: 29% (tj. 13 z 44 pacjentów), natomiast w badaniu Zgliczyński 2007 wszyscy pacjenci (5 osób) w grupie stosującej pegwisomant miało cukrzycę.

W dwóch badaniach (GPOS i Marazuela 2009) po zastosowaniu terapii pegwisomantem (odpowiednio po 12 i 18 miesiącach leczenia) stężenie HbA1c uległo istotnemu statystycznie obniżeniu w stosunku do wartości początkowych, w badaniu Zgliczyński 2007 po zastosowaniu PEG stężenie HbA1c również obniżyło się, jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

W odniesieniu do oceny glikemii na czczo, w badaniu GPOS, w grupie pacjentów, którzy osiągnęli normalizację IGF-1, wykazano istotne statystycznie zmniejszenie tego parametru po zastosowaniu PEG w porównaniu do wartości początkowych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności – metabolizm glukozy, PEG w monoterapii (badania: GPOS, Marazuela 2009, Zgliczyński 2007)

Punkt końcowy	Badanie	N	Średni okres obserwacji	Stężenie		Istotność statystyczna p	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
				Wartość wyjściowa	Wartość końcowa		
Poziom glukozy [mg/dl] (SD)	GPOS (Berg 2010)	62	12 m-cy	119 (50)	107 (14)	p=0,23	niska
Stężenie hemoglobiny glikowanej [%]	GPOS (Berg 2010)	62	12 m-cy	6,3 (1,0)	6,0 (1,0)	p=0,02	niska
	Marazuela 2009	13	18 m-cy	8,5 (2,2)	6,3 (1,4)	p=0,001	niska
	Zgliczyński 2007	5	12 tyg.	8,8 (\pm 3,6)	7,0 (\pm 1,6)	NS	niska
Glikemia na czczo [mg/dl] (SD)	GPOS (Berg 2010) – pacjenci z normalizacją IGF-1	42	12 m-cy	123 (56)	88 (11)	p=0,002	niska

Punkt końcowy	Badanie	N	Średni okres obserwacji	Stężenie		Istotność statystyczna p	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
				Wartość wyjściowa	Wartość końcowa		
	GPOS (Berg 2010) – pacjenci z częściową normalizacją IGF-1	20	12 m-cy	109 (47)	114 (34)	p=0,30	niska
	Zgliczyński 2007	5	12 tyg.	121,36*	95,2*	b.d.	niska

* Obliczenia wnioskodawcy; ^ Dane odczytane z wykresu

Wyniki porównania z placebo

W badaniu RCT Trainer 2000 porównywano pegwisomant stosowany w 3 różnych dawkach (10 mg/d, 15 mg/d i 20 mg/d) z placebo.

Poziom IGF-1 w surowicy

We wszystkich grupach PEG istotnie statystycznie więcej pacjentów uzyskało normalizację IGF-1 niż w grupie placebo, zarówno po 12 tygodniach obserwacji (dla PEG 10 mg/d: 38% vs. 10%, p=0,02; dla PEG 15 mg/d: 75% vs. 10%, p<0,001, dla PEG 20 mg/d: 82% vs. 10%, p<0,001), jak i w trakcie jakiegokolwiek z wizyt (dla PEG 10 mg/d: 54% vs. 10%, p<0,001; dla PEG 15 mg/d: 81% vs. 10%, p<0,001, dla PEG 20 mg/d: 89% vs. 10%, p<0,001).

Stężenie IGF-1 w surowicy istotnie statystycznie zmniejszyło się we wszystkich trzech grupach stosujących PEG w porównaniu z placebo. We wszystkich grupach PEG stwierdzono zależną od leczenia poprawę stężenia IGF-1 w surowicy.

U 3 pacjentów stosujących PEG w dawce 20 mg/d stężenie IGF-1 nie uległo normalizacji, u jednego z nich zmniejszyło się z 1 031 do 420 ng/ml (norma dla wieku tego pacjenta: do 360), a u jednego zmniejszyło się z 761 do 420 ng/ml (norma dla wieku tego pacjenta: do 290).

Stwierdzono zależne od stosowanej dawki zmniejszenie wolnego IGF-1, IGFBP-3 we wszystkich grupach stosujących PEG.

Jakość życia i objawy akromegalii

Jakość życia w badaniu Trainer 2000 oceniano na podstawie oceny nasilenia objawów akromegalii, do której wykorzystano kwestionariusz SSSA (ang. *Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly*), składający się z 5 domen: opuchlizna tkanek miękkich, bóle stawów, bóle głowy, nadmierna potliwość oraz zmęczenie.

We wszystkich grupach stosujących poszczególne dawki pegwisomantu stwierdzono poprawę ogólnej jakości życia (obniżenie punktacji), natomiast w grupie kontrolnej stwierdzono jej pogorszenie (podwyższenie punktacji). Dla wszystkich ocenianych dawek PEG różnice odnoszące się do całkowitego wyniku kwestionariusza SSSA w porównaniu z grupą stosującą placebo były istotne statystycznie. Obliczone różnice średnich zmian wynoszą odpowiednio: dla PEG 10 mg/d: -3,80 (95% CI: -6,48; -1,12), p=0,02, dla PEG 15 mg/d: -5,70 (95% CI: -8,83; -2,57), p=0,004, dla PEG 20 mg/d: -6,00 (95% CI: -8,74; -3,26), p<0,001.

W odniesieniu do oceny zmęczenia, we wszystkich grupach stosujących PEG odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę niż w grupie placebo. Natomiast w odniesieniu do opuchlizny tkanek miękkich oraz nadmiernej potliwości istotnie statystycznie większą poprawę w porównaniu z placebo stwierdzono w grupach PEG 15 mg/d i PEG 20 mg/d. Dla pozostałych parametrów (bóle stawów, bóle głowy) różnice w grupach PEG w porównaniu z placebo nie były istotne statystycznie.

Średni rozmiar pierścionka (zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich) w grupie placebo zmniejszył się o $0,1 \pm 2,3$, a w grupach PEG zmniejszył się: dla dawki 10 mg/d: o $0,8 \pm 1,6$ (w porównaniu z placebo p=0,16), dla dawki 15 mg/d: o $1,9 \pm 2,0$ (w porównaniu z placebo p=0,001) oraz dla dawki 20 mg/d: o $2,5 \pm 3,3$ (w porównaniu z placebo p<0,001).

Objętość guza

U żadnego pacjenta nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany objętości guza względem wartości początkowych. W żadnej z grup PEG średnia zmiana objętości guza nie była istotnie statystycznie różna niż w grupie placebo (komentarz analityków Agencji: zgodnie z ChPL Somavert, pegwisomant nie wpływa na rozmiar guza).

W przedłużonej fazie badania Trainer 2000, opublikowanej w publikacji van der Lely 2001, wykazano, iż w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy lub dłuższym 97% pacjentów stosujących pegwisomant uzyskało normalizację stężenia IGF-1 w surowicy. W 6., 12. oraz w 18. miesięcznym okresie obserwacji na skutek stosowania PEG odnotowano istotną statystycznie redukcję stężenia IGF-1 względem wartości wyjściowych

(o co najmniej 50%) ($p < 0,001$). W 12. miesięcznym lub dłuższym okresie obserwacji średnia objętość guza uległa redukcji, jednakże różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki porównania z aktywnym komparatorem

Zgliczyński 2007

Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu Zgliczyński 2007, w analizowanym okresie obserwacji, nie odnotowano działań niepożądanych ogółem. Natomiast w obu porównywanych grupach raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem, odpowiednio: PEG: u 20% pacjentów i OKT-LAR: u 60% - nie zanotowano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami.

U jednego pacjenta (20%) stosującego pegwisomant stwierdzono nieznaczny miejscowy, przejściowy obrzęk powłok brzucha, który był związany z wstrzykiwaniem PEG. Natomiast w grupie stosującej analogi somatostatyny (oktreotyd LAR) u 60% pacjentów stwierdzono występowanie luźnych stolców, które ustąpiły po podaniu kolejnych dawek leku. W żadnej grupie nie zanotowano poważnych objawów niepożądanych ani istotnej nietolerancji miejscowej.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, PEG vs. SSA, 12-28 tyg. obserwacji (badanie Zgliczyński 2007)

Punkt końcowy	n/N (%*)		RR* (95% CI)	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
	PEG N=5	SSA N=5		
Objawy niepożądane	1 (20%)	3 (60%)	0,33 (0,05; 2,21)	niska

* Obliczenia wnioskodawcy

Porównanie z pasyreotydem

W obu zestawionych grupach (PEG i PAS) odnotowano zbliżoną częstość utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) stwierdzono łącznie u jednego pacjenta z grup PEG, natomiast w grupach PAS SAEs stwierdzono łącznie u 8 pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w badaniu dotyczącym PEG okres obserwacji wynosił 12 tygodni, natomiast w badaniu oceniającym PAS okres obserwacji był dwa razy dłuższy i wynosił 24 tygodnie. W grupie PEG najczęstszymi AEs były biegunki i nudności (grupa PEG 20 mg), a w grupie PAS biegunki.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zestawienie punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa dla porównania PEG vs. PAS, efektywność eksperymentalna (RCT) (badania: Tariner 2000, PAOLA)

Punkt końcowy	Trainer 2000 (12 tyg. obserwacji)			PAOLA (Gadelha 2014) (24 tyg. obserwacji)	
	PEG 10 mg N=26	PEG 15 mg N=26	PEG 20 mg N=28	PAS 40 N=63	PAS 60 N=62
Utrata pacjentów z powodu AEs: n (%)	0 (0%)	2 (7,7%)	0 (0%)	2 (3%)	4 (6%)
SAEs: n (%)	0 (0%)	1 (3,8%)	0 (0%)	6 (10%)	2 (3%)
Ból głowy: n (%)	3 (12%)	2 (8%)	3 (11%)	9 (14%)	2 (3%)
Biegunka: n (%)	1 (4%)	0 (0%)	4 (14%)	10 (16%)	12 (19%)
Nudności: n (%)	0 (0%)	2 (8%)	4 (14%)	2 (3%)	4 (6%)

W zestawieniu wykonanym dla przedłużonej fazy badań (faza *extension*) wykazano, iż w grupie stosującej PEG najczęściej występowały bóle głowy: u 26% pacjentów. Natomiast w grupach otrzymujących PAS najczęściej występowały biegunki (u od 22,2% do 27,4%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zestawienie punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa dla porównania PEG vs. PAS, efektywność eksperymentalna (nRCT) fazy *extension* (badania: van der Lely 2001, PAOLA, Bronstein 2016)

Punkt końcowy	Van der Lely 2001	PAOLA (Colao 2015)		PAOLA (Gadelha 2017)		Bronstein 2016
	PEG (≥ 12 m-cy obserwacji) N=160	PAS 40 (68,1 tyg. obserwacji) N=63	PAS 60 (61,4 tyg. obserwacji) N=62	PAS 40 (30 m-cy obserwacji) N=57	PAS 60 (30 m-cy obserwacji) N=54	PAS* (56 tyg. obserwacji) N=81
Ból głowy: n (%)	42 (26%)	13 (20,6%)	5 (8,1%)	-	-	16 (19,8%)
Biegunka: n (%)	23 (14%)	14 (22,2%)	17 (27,4%)	13 (22,2%)	15 (27,4%)	18 (22,2%)
Ból stawów: n (%)	19 (12%)	-	-	-	-	10 (12,3%)

* W Załączniku nr 2 wnioskodawcy błędnie wskazano w tabeli, iż w badaniu Bronstein 2016 wyniki podano dla pegwisomantu.

Wpływ na metabolizm węglowodanów

Zgodnie z ChPL Signifor, „u zdrowych ochotników i pacjentów leczonych pasyreotydem, często zgłaszano zmiany stężenia glukozy we krwi”, należy więc podczas terapii PAS oceniać u pacjentów glikemię. W związku z tym w niniejszej AWA przedstawiono wyniki zestawienia dla porównania PEG vs. PAS odnoszące się do metabolizmu węglowodanów.

W badaniu Trainer 2000 nie oceniano punktów końcowych związanych z gospodarką węglowodanową, natomiast wyniki z badań obserwacyjnych dla pegwisomantu przedstawiono w ramach wyników dla badań jednoramiennych / ramienia PEG niniejszej AWA.

W badaniu PAOLA wykazano, iż w 24. tygodniowym okresie obserwacji cukrzycę stwierdzono u 21% pacjentów stosujących PAS 40 i u 26% pacjentów stosujących PAS 60, a hiperglikemię u odpowiednio: 33% i 31% pacjentów. Rozpoczęcie leczenia przeciw cukrzycowego konieczne było u 38% pacjentów w grupie PAS 40 i 39% w grupie PAS 60.

W badaniach dotyczących fazy *extension*, cukrzycę stwierdzono u od 19% pacjentów (54 tyg. obserwacji) do 32% pacjentów (PAS 60, 30 m-cy obserwacji). Hiperglikemia występowała od 27% pacjentów (54 tyg. obserwacji) do 40 % pacjentów (PAS 60, 30 m-cy obserwacji).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa – wpływ PAS na metabolizm glukozy (badania: PAOLA, Bronstein 2106)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	n/N (%)		
Efektywność eksperymentalna (RCT)						
Cukrzyca	PAOLA (Gadelha 2014)	24. tyg.	PAS 40	13/63 (21%)		
			PAS 60	16/62 (26%)		
Hiperglikemia			PAS 40	21/63 (33%)		
			PAS 60	19/62 (31%)		
Hipoglikemia			PAS 40	2/63 (3%)		
			PAS 60	4/62 (6%)		
Niewłaściwa tolerancja glukozy			PAS 40	2/63 (3%)		
			PAS 60	3/62 (5%)		
Najwyższy poziom glukozy			PAS 40	3/63 (5%)		
			PAS 60	4/62 (6%)		
Najwyższy poziom glukozy prawdopodobnie związany z leczeniem			PAS 40	3/63 (4,8%)		
			PAS 60	4/62 (6,5%)		
Rozpoczęcie leczenia przeciw cukrzycowego			PAS 40	24/63 (38%)		
			PAS 60	24/62 (39%)		
Efektywność eksperymentalna – faza <i>extension</i> (nRCT)						
Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią			PAOLA (Calao 2015, Gadelha 2015)	68,1 tyg.	PAS 40	47/63 (74,6%)
	61,4 tyg.	PAS 60		43/62 (69,4%)		
Cukrzyca	PAOLA (Calao 2015, Gadelha 2015)	68,1 tyg.	PAS 40	14/63 (22,2%)		
		61,4 tyg.	PAS 60	16/62 (25,8%)		
	PAOLA (Gadelha 2017)	30 m-cy	PAS 40	14*/57 (25,4%)		

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	n/N (%)
			PAS 60	17*/54 (32,3%)
	Bronstein 2016	56 tyg.	PAS 60	15/81 (18,5%)
Hiperglikemia	PAOLA (Calao 2015, Gadelha 2015)	68,1 tyg.	PAS 40	24/63 (38,1%)
		61,4 tyg.	PAS 60	22/62 (35,5%)
	PAOLA (Gadelha 2017)	30 m-cy	PAS 40	23*/57 (39,7%)
			PAS 60	22*/54 (40,3%)
	Bronstein 2016	56 tyg.	PAS 60	22/81 (27,2%)

* Mediana okresu obserwacji

Pozostałe wyniki dotyczące gospodarki węglowodanowej u pacjentów stosujących pasyreotyd przedstawiono w rozdz. 6.5.3. Załącznika nr 2 wnioskodawcy (str. 38-42).

Wyniki badań jednoramiennych / ramienia PEG

Zgony

Zgony w czasie stosowania pegwisomantu raportowano w 2 badaniach: ACROSTUDY (publikacja Freda 2015) i Marazuela 2011.

Odsetek zgonów wśród pacjentów stosujących leczenie pegwisomantem wyniósł 3% w badaniu ACROSTUDY i 4% w badaniu Marazuela 2011. Autorzy tych badań nie stwierdzili związku zgonów z zastosowanym leczeniem. W badaniu ACROSTUDY wskazywanymi przyczynami raportowanych zgonów były: migotanie komór, niewydolność serca, nowotwór żołądka, przerzuty choroby nowotworowej, tętniak, udar krwotoczny, rak przełyku, krwawienia żołądkowo-jelitowe, czerniak złośliwy, ostre zapalenie trzustki, obrzęk płuc, zerwanie aorty brzusznej / reakcja alergiczna na allopurinol, hipofagia, nagły zgon, nieznan powód. W badaniu Marazuela 2011 autorzy wskazali, iż zgony nastąpiły z powodów niezwiązanych ze stosowaniem PEG.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony, PEG w monoterapii (badania: ACROSTUDY, Marazuela 2011)

Punkt końcowy	Badanie	Średni okres obserwacji*	Średnia dzienna dawka PEG [mg/d]	n/N (%)
Zgony	ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max 11 lat)	18,5	22/710 (3%)
	Marazuela 2011	29 m-cy	18 (SD: 8)	3/75 (4%*)

* Obliczenia własne wnioskodawcy

Utrata pacjentów z badania

Utrata pacjentów z badania była analizowana w badaniach ACROSTUDY (Freda 2015), Marazuela 2011, Basavilbaso 2010, Buhk 2010 oraz Marazuela 2009.

Odsetek utraty pacjentów ogółem, dla co najmniej rocznego okresu obserwacji wyniósł do 4% (Marazuela 2011) do 26% (Buhk 2010). Największy odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, a także z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zaraportowano w badaniu Basavilbaso 2010 (odpowiednio 18% i 11%).

W badaniu Buhk 2010 jako przyczyny utraty pacjentów ogółem wymieniono: reoperacje bez zwiększenia objętości guza, wycofanie zgody, przerwanie leczenia, natomiast w badaniu Marazuela 2011: zapalenie wątroby i wzrost guza.

Przyczynami przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs) w badaniu Basavilbaso 2010 były miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, podniesiony poziom enzymów wątrobowych, zespół nerczycowy, ostra białaczka szpikowa. U 3 pacjentów w badaniu Basavilbaso 2010, obserwowane AEs zostały uznane za potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem pegwisomantem i były to poważne zdarzenia niepożądane (SAEs), jednak nie wskazano jakie. W badaniu ACROSTUDY spośród 39 przypadków przerwania leczenia z powodu AEs 5 (0,7%) przypadków uznano za mające związek z podawaniem pegwisomantu (nie wskazano jednak jakie).

W badaniu ACROSTUDY odnotowano 22 przypadki przerwania leczenia z powodu zgonu, jednakże stwierdzono, iż żaden z nich nie miał związku z zastosowanym leczeniem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa – utrata pacjentów z badania, PEG w monoterapii (badania: ACROSTUDY, Marazuela 2011, Basavilbaso 2010, Buhk 2010, Marazuela 2009)

Punkt końcowy	Badanie	Średni okres obserwacji	Średnia dzienna dawka PEG [mg/d]	n/N (%)	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
Utrata pacjentów ogółem	Marazuela 2011	29 m-cy	18 (± 8)	3/75 (4%*)	niska
	Buhk 2010	24 m-ce	10,2 (± 0,9)	16/61 (26,2%*)	niska
	Marazuela 2009	22,7 m-cy	17 (± 7)	5/44 (11,4%*)	niska
Przerwanie leczenia z powodu AEs	Basavilbaso 2010	6 m-cy	10-30	5/28 (17,9%*)	niska
	Marazuela 2009	22,7 m-cy	17 (± 7)	4/44 (9,1%*)	niska
Przerwanie leczenia z powodu SAEs	ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max 11 lat)	18,5*	39/710 (5,5%)	niska
	Basavilbaso 2010	6 m-cy	10-30	3/28 (10,7%*)	niska

* Obliczenia własne wnioskodawcy

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych analizowano w badaniach ACROSTUDY i Basavilbaso 2010. Zarówno w krótkim (6 miesięcy) i długim (średnio 5,4 lat) okresie obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane były u podobnego odsetka pacjentów (odpowiednio: 18% i 19% pacjentów). Dodatkowo, w badaniu ACROSTUDY wskazano odsetek pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – wyniósł on niecałe 2%, natomiast odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożdanymi prowadzącymi do konieczności zmniejszenia dawki pegwisomantu był jeszcze niższy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane, PEG w monoterapii (badania: ACROSTUDY, Basavilbaso 2010)

Punkt końcowy	Badanie	Średni okres obserwacji	Średnia dzienna dawka PEG [mg/d]	n/N (%)	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max 11 lat)	18,5 *	133/710 (18,7)	niska
	Basavilbaso 2010	6 m-cy	10-30	5/28 (17,9*)	niska
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max 11 lat)	18,5*	12/710 (1,7%)	niska
Ciężkie zdarzenia niepożądane będące powodem redukcji dawki	ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max 11 lat)	18,5*	1/710 (0,1%)	niska

* Obliczenia własne wnioskodawcy

Zdarzenia i działania niepożądane ogółem

Wyniki odnoszące się do występowania zdarzeń i działań niepożądanych przedstawiono w badaniach ACROSTUDY, GPOS, Basavilbaso 2010 i Marazuela 2009.

Największy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem zareportowano w badaniu GPOS (58%), natomiast najmniejszy w badaniu Marazuela 2009 (25%). Należy jednak zwrócić uwagę na różne okresy obserwacji w tych badaniach (12 m-cy vs. 22,7 m-cy).

W badaniu ACROSTUDY spośród 49% osób (345 osób), u których wystąpiło łącznie 1 255 przypadków AEs ogółem, stwierdzono, iż u 15% (106 pacjentów) zdarzenia te miały związek z zastosowanym leczeniem pegwisomantem. Natomiast w badaniu Basavilbaso 2010 zdarzenie niepożądane zgłoszono u 29% (8 pacjentów), z czego za związane ze stosowaniem PEG uznano u 6 pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem, PEG w monoterapii (badania: ACROSTUDY, Basavilbaso 2010, GPOS 2010, Marazuela 2009)

Punkt końcowy	Badanie	Średni okres obserwacji	Średnia dzienna dawka PEG [mg/d]	n/N (%)	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
Zdarzenia niepożądane ogółem	ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max 11 lat)	18,5*	345/710 (48,6%)	niska

Punkt końcowy	Badanie	Średni okres obserwacji	Średnia dzienna dawka PEG [mg/d]	n/N (%)	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
	GPOS (Sievers 2010)	12 m-cy	16,5	75*/129* (58,1%*)	niska
	Basavilbaso 2010	6 m-cy	10-30	8/28 (28,6%*)	niska
	Marazuela 2009	22,7 m-cy	17 (± 7)	11/44 (25%)	niska
Działania niepożądane związane z leczeniem (ADR)	ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max 11 lat)	18,5*	106/710 (15%)	niska
	Basavilbaso 2010	6 m-cy	10-30	6/28 (21,4%*)	niska

* Obliczenia własne wnioskodawcy

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych opisywano w badaniach ACROSTUDY, GPOS, Bianchi 2013, Basavilbaso 2010 oraz Marazuela 2009.

Największy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci reakcji w miejscu iniekcji obserwowano w badaniach Basavilbaso 2010 (11%, 6. miesięczny okres obserwacji) oraz Marazuela 2009 (9%, 23. miesięczny okres obserwacji). Jednakże w próbie klinicznej Marazuela 2009 zaznaczono, że reakcje te były łagodne i nie wymagały dodatkowego leczenia, ponieważ ustępowały samoistnie. W badaniu ACROSTUDY wskazano, iż niepożądanymi reakcjami w miejscu iniekcji były: lipodystrofia lub lipohipertrofia, świąd, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja lub stan nadwrażliwości, reakcja skórna oraz krwiak w miejscu wstrzyknięcia.

Podwyższone wartości enzymów wątrobowych odnotowano u niskiego odsetka pacjentów: od 0,7% (ACROSTUDY) do 14,3% (Bianchi 2013).

Spośród innych raportowanych zdarzeń niepożądanych najczęściej występowały: zdarzenia niepożądane związane z wątrobą (ACROSTUDY: 4,5%), zaburzenia żołądka i jelit (ACROSTUDY: 8,5%), zaburzenia serca (ACROSTUDY: 6%), zaburzenia naczyniowe (ACROSTUDY: 6%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy bezpieczeństwa – poszczególne zdarzenia niepożądane, PEG w monoterapii (badania: ACROSTUDY, GPOS, Bianchi 2013, Basavilbaso 2010, Marazuela 2009)

Punkt końcowy	Badanie	Średni okres obserwacji	Średnia dzienna dawka PEG [mg/d]	n/N (%)	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
Reakcje w miejscu iniekcji	ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max 11 lat)	18,5*	16/710 (2,3%)	niska
	Bianchi 2013	6 lat	16,8	1/35 (2,9%)	niska
	Basavilbaso 2010	6 m-cy	10-30	3/28 (10,7%*)	niska
	Marazuela 2009	22,7 m-cy	17 (± 7)	4*/44 (9,1%*)	niska
Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą	ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max 11 lat)	18,5*	30/670 (4,5%*)	niska
Niewydolność wątroby	ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max 11 lat)	18,5*	0/670 (0%)	niska
Podwyższone wartości enzymów wątrobowych	ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max 11 lat)	18,5*	5/670 (0,7%*)	niska
	Bianchi 2013	6 lat	16,8	5/35 (14,3)	niska
	GPOS (Sievers 2010)	12 m-cy	16,5	7*/129* (5,4*)	niska
	Basavilbaso 2010	6 m-cy	10-30	3/28 (10,7%*)	niska
	Marazuela 2009	22,7 m-cy	17 (± 7)	2/44 (5%)	niska
Podwyższone wartości stężenia aminotransferaz ogółem	ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max 11 lat)	18,5*	16/670 (2,4%*)	niska
Stężenie aminotransferaz > 3xGGN				8/670 (1,2%)	niska
Nieprawidłowy poziom stężenia ALT				9/670 (1,3%*)	niska

Punkt końcowy	Badanie	Średni okres obserwacji	Średnia dzienna dawka PEG [mg/d]	n/N (%)	Ocena jakości danych wg wytycznych GRADE
Stężenie ALT > 3xGGN				3/670 (0,4%*)	niska
Nieprawidłowy poziom stężenia AST				1/670 (0,1%*)	niska
Nieprawidłowy poziom stężenia GGTP				1/670 (0,1%*)	niska
Zaburzenia serca				45/710 (6,3%)	niska
Zaburzenia żołądka i jelit				60/710 (8,5%)	niska
Zaburzenia naczyniowe				42/710 (5,9%)	niska

* Obliczenia własne wnioskodawcy

Wyniki porównania z placebo

W badaniu Trainer 2000 pegwisomant był dobrze tolerowany. Częstość zgłaszanych AEs była podobna we wszystkich 4 grupach (grupy PEG: w dawce 10 mg/d, PEG w dawce 15 mg/d, PEG w dawce 20 mg/d oraz grupa placebo).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- w grupie PEG: infekcje górnych dróg oddechowych (łącznie we wszystkich grupach PEG: 17,5%), ból głowy (10%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (7,5%), dolegliwości bólowe (8,8%), biegunka (6,3%), nudności (7,5%), wzdęcia (5%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, dolegliwości bólowe, biegunki, nudności i wzdęcia najczęściej występowały w grupie pegwisomantu w dawce 20 mg/d;
- w grupie placebo: infekcje górnych dróg oddechowych (16%), ból głowy (12%), dolegliwości bólowe (6%), biegunka (3%) i nudności (3%).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszało 2 pacjentów stosujących PEG w dawce 10 mg/d, 1 pacjent stosujący PEG w dawce 15 mg/d i 3 pacjentów otrzymujących PEG w dawce 20 mg/d. Zgłaszane objawy były charakteryzowane jako łagodne i niewymagające leczenia.

U 1 pacjenta po 8 tygodniach stosowania PEG w dawce 15 mg/d stwierdzono wystąpienie poważnego zdarzenia niepożądanego: stężenie aminotransferazy wyniosło u niego 904 jednostek na litr (norma: od 0 do 47), a aminotransferazy asparaginowej wyniosło 389 jednostek na litr (norma: od 0 do 37). Po zaprzestaniu leczenia, wartości tych parametrów wróciły do normy, po czym uległy ponownemu podwyższeniu po ponownym podaniu pegwisomantu. Pacjenta tego wycofano z badania. U żadnego innego pacjenta nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w odniesieniu do tego parametru.

Spośród pacjentów stosujących pegwisomant, w analizowanym okresie obserwacji utracono 2 pacjentów otrzymujących PEG w dawce 15 mg/d. Jeden pacjent został utracony z powodu wystąpienia u niego uporczywych bólów głowy, natomiast drugiego pacjenta wykluczono z badania z powodu znacznie zwiększonego poziomu aminotransferazy alaninowej oraz asparaginianowej. W grupie placebo również utracono 2 pacjentów, jeden z powodu uporczywych bólów głowy, a drugi ze względu na rozrost guza, który uciskał na skrzyżowanie wzrokowe. Obliczone ryzyko względne dla porównania PEG 215 mg/d vs. placebo nie wykazało znamienności statystycznej wyników (RR=1,23; 95% CI: 0,19; 8,15)).

W badaniu van der Lely 2001, w którym przedstawiono wyniki dla fazy dodatkowej badania Trainer 2000, wykazano, iż po 18 miesiącach obserwacji najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, występującymi u co najmniej 15% pacjentów stosujących PEG w maksymalnej dawce 40 mg/d były: zakażenia (33%), bóle głowy (26%), dolegliwości bólowe (23%), objawy grypopodobne (21%), przypadkowe urazy (18%).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli innych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pegwisomantu we wnioskowanym wskazaniu.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Somavert działaniami niepożądanymi zgłaszanymi bardzo często ($\geq 1/10$) były: ból głowy, biegunka i bóle stawów.

Natomiast do działań występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą zaburzenia:

- metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipoglikemia, zwiększenie masy ciała;
- psychiczne: niezwykle sny;
- układu nerwowego: senność, drżenie, zawroty głowy, niedoczulica;
- oka: bolesność gałki ocznej;
- serca: obrzęki obwodowe;
- naczyń: nadciśnienie tętnicze;
- układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność;
- żołądka i jelit: wymioty, zaparcia, nudności, uczucie pełności w jamie brzusznej, niestrawność, wzdęcia;
- wątroby i dróg żółciowych: nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby (np. zwiększenie transaminaz);
- skóry i tkanki podskórnej: nadmierne pocenie się, kontuzje, świąd, wysypka;
- mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni, zapalenie stawów;
- nerek i dróg moczowych: krwimocz;
- ogólne i stany w miejscu podania: odczyny miejscowe w miejscu wstrzyknięcia (w tym reakcja nadwrażliwości w miejscu wstrzyknięcia), krwiaki i krwawienia w miejscu wstrzyknięcia, przerost tkanek w miejscu wstrzyknięcia (np. lipohipertrofia), zespół grypopodobny, zmęczenie, osłabienie, gorączka.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności z ChPL dotyczą m.in. zapewnienia wszystkim pacjentom z guzem przysadki ścisłej kontroli w czasie leczenia, gdyż leczenie pegwisomantem nie zmniejsza rozmiarów guza, a te wydzielające hormon wzrostu mogą czasem rozrastać się wywołując ciężkie powikłania (np. ograniczenie pola widzenia); monitorowania stężenia IGF-1 w surowicy i utrzymywania go w zakresie odpowiednim do wieku; konieczności oznaczania stężenia aminotransferaz alaninowej (ALT) i asparaginowej (AST) w surowicy co 4-6 tygodni; potrzeby zmniejszenia dawek insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących u pacjentów z cukrzycą i z akromegalią; zwiększenia płodności u pacjentek i konieczności stosowania podczas leczenia pegwisomantem odpowiedniej metody antykoncepcji.

Produktu leczniczego Somavert nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu pegwisomantu na przebieg ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płod), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie badano przenikania pegwisomantu do mleka u zwierząt. Dane kliniczne nie są wystarczające (jeden zgłoszony przypadek), żeby móc stwierdzić czy pegwisomant przenika do mleka ludzkiego. Dlatego pegwisomantu nie należy stosować również u kobiet karmiących.

W AKL wnioskodawcy wskazano, iż na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono żadnych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Somavert (pegwisomant) innych niż zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano 12.02.2018 r.

W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji, przeprowadzonego w dniu 13.08.2018 r., nie odnaleziono żadnych informacji i komunikatów bezpieczeństwa innych niż zawarte w ChPL Somavert.

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy jest brak randomizowanych badań porównujących wnioskowaną technologię z aktualnie refundowanymi technologiami we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca przedstawił wyniki badania obserwacyjnego Zgliczyński 2007, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pegwisomantu z oktreotydem LAR. Należy jednak zwrócić uwagę, iż jest to badanie niskiej jakości, przeprowadzone na małej grupie pacjentów i w krótkim okresie obserwacji, co utrudnia wykazanie rzeczywistych różnic między porównywanymi terapiami. W ramach uzupełnień wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników dla

porównania pegwisomantu z pasyreotydem – ze względu na brak badań ze wspólnym komparatorem nie możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego.

W analizie skuteczności, dla porównania PEG vs. OKT-LAR nie uzyskano normalizacji IGF-1 u żadnego pacjenta stosującego PEG (nie wskazano informacji dotyczącej normalizacji IGF-1 w grupie OKT-LAR). Zaobserwowano istotną statystycznie redukcję stężenia IGF-1 w grupie PEG w porównaniu do OKT-LAR. Nie wykazano różnic znamiennych statystycznie między porównywanymi terapiami w ocenie objawów klinicznych.

Dla porównania PEG vs. PAS (zestawienie wyników) normalizację IGF-1 w grupie PEG w zależności od stosowanej dawki (10 mg, 15 mg, 20 mg) uzyskało odpowiednio: 18%, 62% i 78% pacjentów, natomiast w grupie PAS, w zależności od dawki (40 mg, 60 mg), odpowiednio: 25% i 26% pacjentów. Należy mieć na uwadze, różnice między tymi badaniami odnośnie populacji, okresów obserwacji czy sposobów przeprowadzania.

W ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa, w porównaniu PEG vs. OKT-LAR w żadnej grupie nie zanotowano poważnych objawów niepożądanych ani istotnej nietolerancji miejscowej. Dla porównania PEG vs. PAS, utrata pacjentów w grupach PEG, w zależności od dawki wyniosła 0% (PEG 10 mg), 8% (PEG 15 mg) i 0% (PEG 20 mg); w grupach PAS odsetki pacjentów wyniosły odpowiednio: 3% (PAS 40) i 6% (PAS 60). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) stwierdzono łącznie u jednego pacjenta z grup PEG (12 tyg. obserwacji), natomiast w grupach PAS SAEs stwierdzono łącznie u 8 pacjentów (24 tyg. obserwacji).

W ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa w 2 badaniach wskazano odsetki zgonów wśród pacjentów leczonych PEG (2% i 4%), jednak autorzy tych badań nie stwierdzili związku zgonów z zastosowanym leczeniem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniach były bóle głowy, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zdarzenia niepożądane związane z wątrobą, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono także wyszukiwanie opracowań wtórnych. Odnaleziono jeden przegląd systematyczny Moore 2009/Connock 2007 dotyczący oceny efektywności klinicznej i ekonomicznej pegwisomantu, w ramach którego zostały przeszukane bazy informacji Medline, Embase, CINAHL. Zakwalifikowane zostały badania, w których populację stanowili pacjenci z akromegalią, spośród nich 2 badania zostały zakwalifikowane do AKL wnioskodawcy (pozostałe zostały wykluczone z AKL wnioskodawcy ze względu na populację niezgodną z wnioskowaną oraz nieadekwatne punkty końcowe). Dane z przedstawionych doniesień naukowych pokrywały się z analizowanymi w niniejszej AWA. Należy podkreślić, iż autorzy publikacji Moore 2009/Connock 2007 wskazują na brak długoterminowych dowodów potwierdzających skuteczność pegwisomantu w zmniejszaniu nasilenia objawów choroby i poprawie jakości życia.

Wiarygodność przeglądu Moore 2009/Connock 2007 oceniono w skali AMSTAR na wysoką (11/11 pkt).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była „ocena opłacalności leczenia pegwisomantem (Somavert, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii w ramach wykazu leków dostępnych w programach lekowych (lista B)”.

Jako podstawowy komparator dla pegwisomantu przyjęto analogi somatostatyny (LAN - lanreotyd i OKT – oktreotyd). Dodatkowo w uzupełnieniach analiz przedstawiono wyniki porównania wnioskowanej technologii z pasyreotydem (PAS).

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. Cost-Utility Analysis). W uzasadnieniu wnioskodawca podał, że zaobserwowano istotne statystycznie różnice w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie na korzyść wnioskowanej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną (placebo). Dodatkowo, wskazano że postępowanie to spełnia zapisy wytycznych AOTMiT. Ponadto, wnioskodawca wykonał analizę kosztów-konsekwencji.

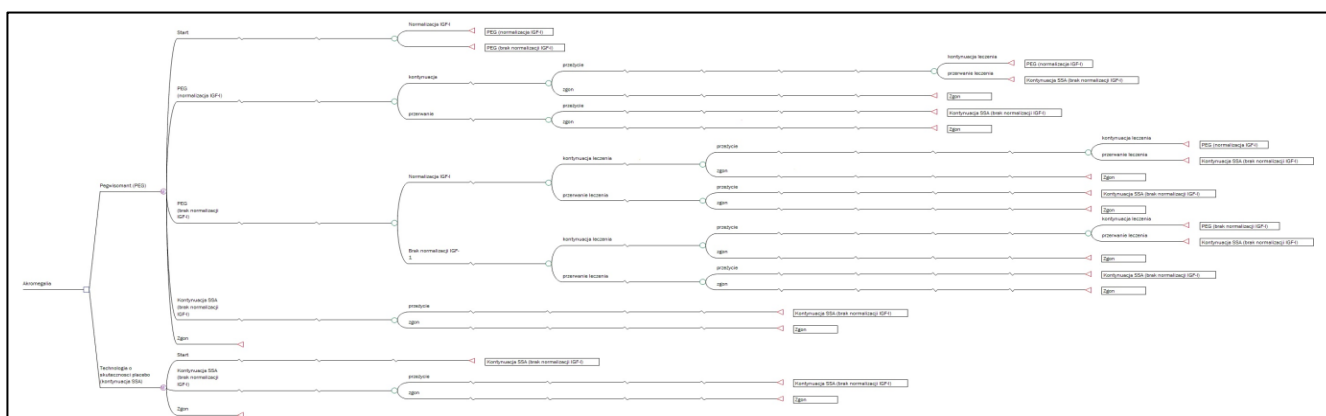
Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

W analizie przyjęto 20-letni horyzont czasowy dla porównania z lanreotydem i oktreotydem oraz 30-letni dla porównania z pasyreotydem¹. Zastosowano roczną długość cyklu (12 miesięcy).

Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa. Zastosowano jednopoziomową symulację Monte Carlo (mikrosymulację).

W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia:

- odpowiedź na leczenie (normalizacja stężenia IGF-1),
- brak odpowiedzi (brak normalizacji stężenia IGF-1),
- w pierwszym cyklu: wystąpienie zdarzeń skutkujących przerwaniem leczenia,
- zgon.



Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy

”W chwili rozpoczęcia modelowania pacjent jest zakwalifikowany do leczenia z zastosowaniem pegwisomantu lub do technologii o skuteczności placebo [...] Przykładowo, w ramieniu z dostępną opcją stosowania pegwisomantu pacjent może rozpocząć symulację, jako chory z odpowiedzią na lek Somavert, utrzymać kontrolę

¹ Wnioskodawca w celu porównania PEG z PAS wykorzystał wyniki dla PAS przedstawione w AWA Signifor, które dostępne były dla 30-letniego horyzontu czasowego i wyniki otrzymane dla PEG dla tego samego horyzontu.

stężenia IGF-1, przeżyć cykl i rozpocząć następny z zachowaną kontrolą choroby lub też rozpocząć, jako chory z brakiem odpowiedzi, w tym samym cyklu przerwać leczenie pegwisomantem i umrzeć z przyczyn ogólnych, kończąc tym samym symulację. Chorzy, którzy przerwali leczenie pegwisomantem (np. z powodu działań niepożądanych, lub z powodu nie uzyskania wystarczającej odpowiedzi na leczenie), kontynuują symulację poza programem lekowym na leczeniu o skuteczności placebo, zwanym dalej kontynuacją SSA". Odpowiedź na leczenie oceniana jest po 1 roku terapii.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Porównanie PEG z SSA

Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął założenie, że skuteczność SSA jest równa skuteczności placebo. W modelu odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1) określono na podstawie metaanalizy wyników badań Buhk 2010, ACROSTUDY i GPOS. „Prawdopodobieństwa braku wystąpienia odpowiedzi na leczenie (nieuzyskanie normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy) wyznaczono w modelu jako prawdopodobieństwo zdarzenia przeciwnego.” Na podstawie tego, przyjęto że w pierwszym cyklu leczenia 62% chorych odpowie na leczenie i będzie je kontynuować w określonym horyzoncie czasowym lub do przerwania leczenia. Pozostali pacjenci powrócą do terapii SSA.

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia PEG oszacowano z wykorzystaniem średniego ważonego odsetka utraty pacjentów ogółem, który uzyskano na podstawie przeprowadzonej metaanalizy badań Marazuela 2009, Buhk 2010 i Marazuela 2011. Na podstawie badania ACROSTUDY uznano, że długotrwałe stosowanie PEG „jest dobrze tolerowane i nie powoduje zwiększenia częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Dlatego przyjęto, że wszystkie przerwania będą mieć miejsce w pierwszym cyklu modelu.”

„W celu oszacowania śmiertelności wśród analizowanych chorych, zastosowano metodę polegającą na wykonaniu przekształcenia krzywej przeżycia dla populacji ogólnej z wykorzystaniem standaryzowanego współczynnika umieralności (ang. *standardised mortality ratio*, SMR) wyrażającego względną zmianę ryzyka (hazardu) zgonu w populacji chorych z akromegalią w stosunku do populacji ogólnej”. SMR otrzymano na podstawie metaanalizy danych z badań Holdaway 2008, Wu 2010 i Mercado 2014. Założono, że u pacjentów z normalizacją IGF-1 śmiertelność utrzymuje się na poziomie odpowiadającym populacji ogólnej, przy czym założenie to nie zostało przez wnioskodawcę wystarczająco uzasadnione (rozdz. 5.3.2. AWA).

Porównanie PEG z PAS

Wnioskodawca dane dla PAS zaczerpnął z AWA dla Signifor (zlecenie nr 90/2017 w BIP Agencji).

Uwzględnione koszty

Porównanie PEG z SSA

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty pegwisomantu,
- pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego, tj.: kwalifikacji do programu lekowego, podania leków, diagnostyki i monitorowania,
- koszty lanreotydu i oktreotydu.

W swojej AE wnioskodawca dane dla PAS zaczerpnął z AWA Signifor (zlecenie 90/2017 w BIP Agencji). W związku z dostępem jedynie do wyników przedstawionych w wariancie bez RSS, dane dla PAS wnioskodawca przedstawił wyłącznie dla tego wariantu.

Cenę i RSS dla ocenianej technologii lekowej otrzymano od wnioskodawcy. Koszty oktreotydu i lanreotydu oszacowano na podstawie danych z komunikatów DGL (I-X 2017 r.) dla perspektywy NFZ i na podstawie obwieszczenia MZ (21.12.2017 r.) z perspektywy wspólnej. Dawkowanie PEG przyjęto zgodnie z ChPL i programem lekowym wykorzystując dane z badania ACROSTUDY. W analizie podstawowej wnioskodawca uwzględnił zużycie pełnych fiolek PEG wraz z niewykorzystaną częścią produktu (zużycie na mg produktu testowano w analizie wrażliwości). Dawkowanie LAN i OKT przyjęto zgodnie z właściwymi ChPL.

Koszty kwalifikacji do programu lekowego, podania leku i monitorowania oszacowano na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ. Koszty monitorowania SSA oszacowano w oparciu o dane z badania Lanro-Study i na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ. Przyjęto, że pierwsza dawka nasycająca PEG będzie podawana podczas pierwszej wizyty pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu, a kolejne – samodzielnie przez

pacjenta (na podstawie opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę i zarządzenia Prezesa NFZ).

Porównanie PEG z PAS

Wnioskodawca dane dla PAS zaczerpnął z AWA dla Signifor (zlecenie nr 90/2017 w BIP Agencji).

Użyteczności stanów zdrowia

Porównanie PEG z SSA

Wnioskodawca na podstawie modelu walijskiego Connock 2007 założył, że jakość życia u chorych z normalizacją IGF-1, powraca do poziomu populacji ogólnej i w tym celu posłużył się polskimi, zależnymi od wieku indeksami użyteczności (na podstawie Golicki 2015; od 0,963 dla wieku 18-24 lat do 0,723 dla wieku 75+). Natomiast, w grupie bez normalizacji stężenia IGF-1 wartość użyteczności uzyskano obliczając względną zmianę średniej wartości użyteczności z Connock 2007 (13,6%) i wykorzystując ją do modyfikacji użyteczności pacjentów z normalizacją IGF-1.

Porównanie PEG z PAS

Wnioskodawca dane dla PAS zaczerpnął z AWA dla Signifor (zlecenie nr 90/2017 w BIP Agencji).

Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej w 20-letnim horyzoncie czasowym bez RSS / z RSS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	PEG	SSA	PEG	SSA
Koszt leczenia [PLN]		878 893		942 556
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]	10,75	9,07	10,75	9,07
Efekt inkrementalny [QALY]	1,68			
ICUR [PLN/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pegwisomantu w miejsce kontynuacji leczenia analogami somatostatyny [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS) lub o [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS) odpowiednio z perspektywy NFZ lub wspólnej oraz skuteczniejsze o 1,7 QALY w 20-letnim horyzoncie czasowym. Oszacowany ICUR dla porównania ocenianej technologii lekowej z ww. refundowanym komparatorem wyniósł [redacted] PLN/QALY ([redacted] PLN/QALY z RSS) oraz [redacted] PLN/QALY ([redacted] PLN/QALY z RSS) odpowiednio z perspektywy NFZ lub wspólnej. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności², o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

Leczenie pegwisomantem jednego pacjenta kosztuje [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS) z perspektywy NFZ i [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS) z perspektywy wspólnej oraz związane jest z uzyskaniem 10,75 QALY w 20-letnim horyzoncie czasowym analizy. Natomiast, leczenie analogami somatostatyny jednego pacjenta jest związane z kosztami wielkości 878,90 tys. PLN zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej oraz związane jest z uzyskaniem 9,07 QALY w 20-letnim horyzoncie czasowym analizy (patrz tabela powyżej).

² 134 514 zł/QALY.

Tabela 41. Wyniki analizy ekonomicznej w 30-letnim horyzoncie czasowym bez RSS / z RSS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	PEG	PAS	PEG	PAS
Koszt leczenia [PLN]		2 496 223		2 496 667
Efekt [QALY]	12,45	11,26	12,45	11,26

Leczenie pegwisomantem jednego pacjenta kosztuje [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS) z perspektywy NFZ i [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS) z perspektywy wspólnej oraz związane jest z uzyskaniem 12,45 lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w 30-letnim horyzoncie czasowym analizy. Natomiast, leczenie pasyreotydem jednego pacjenta jest związane z kosztami wielkości 2,50 mln PLN zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej oraz związane jest z uzyskaniem 11,26 QALY w 30-letnim horyzoncie czasowym analizy.

Trzeba mieć na uwadze, że ww. wyniki pochodzą z dwóch różnych modeli ekonomicznych. Tym samym istnieją różnice w sposobach ich oszacowania np. w analizie dotyczącej leku Somavert uwzględniano koszty zdarzeń niepożądanych i powikłań akromegalii (te kategorie kosztowe nie zostały zawarte w analizie dla PEG). Wykorzystano w nich różne dane, np. dotyczące użyteczności. Zmianie ulegała także cena PAS, po jego wejściu do refundacji (wyliczenia, z uwzględnieniem aktualnej ceny znajdują się w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- dla opakowania 10 mg, 30 fiolek: [redacted] PLN z perspektywy NFZ, [redacted] PLN z perspektywy wspólnej,
- dla opakowania 15 mg, 30 fiolek: [redacted] PLN z perspektywy NFZ, [redacted] PLN z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto. Ceny progowe dla parametrów testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdz. 1.2. Uzupełnień do minimalnych wymagań do analiz wnioskodawcy.

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ustawy o refundacji, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości PEG nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu. W analizie wnioskodawcy uwzględniono RCT, w których porównano ocenianą technologię z placebo.

Poniżej przedstawiono współczynniki kosztów do efektów zdrowotnych przedstawione przez wnioskodawcę.

Tabela 42. Współczynnik kosztów użyteczności dla pegwisomantu i aktualnie refundowanych komparatorów - bez RSS / z RSS

Horyzont czasowy	Substancja czynna	Perspektywa NFZ [PLN/QALY]	Perspektywa wspólna [PLN/QALY]
20-letni	PEG	[redacted]	[redacted]
	SSA	96 874	103 891
30-letni	PEG	[redacted]	[redacted]
	PAS	221 689	221 730

Z uwagi na różnice w horyzontach czasowych w zestawieniach przygotowanych przez wnioskodawcę, analitycy Agencji dokonali obliczenia własne ze zaktualizowanymi cenami PAS i SSA oraz ujednoliconym horyzontem czasowym (30-letnim).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia:

- skuteczność SSA na podstawie badania Trainer 2000 (normalizacja IGF-1 u 10,5%),

- jednakowe dawkowanie dla wszystkich chorych (z normalizacją IGF-1 / bez normalizacji IGF-1) otrzymane w badaniach klinicznych ACROSTUDY, GPOS i Buhk 2010 jako średnia ważona oraz najniższe i najwyższe raportowane dawki (16,38 mg/d, 15,6 mg/d, 18,1 mg/d),
- brak uwzględnienia dawki nasycającej,
- wielkość ryczału diagnostycznego dla programu lekowego „Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) hormonem wzrostu” (1 784,64 zł),
- koszty SSA na podstawie kosztu lanreotydu lub oktreotydu,
- koszt monitorowania SSA taki jak dla programu dla pegwisomantu (1 830 zł),
- wiek chorych (zgodny z modelem walijskim Connock 2007),
- rozkład płci na podstawie badania RCT Trainer 2000,
- prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie odpowiadające dolnemu i górnemu przedziałowi ufności z metaanalizy badań Buhk 2010, Strasburger 2018 i Berg 2010 oraz maksymalnej odpowiedzi z badania Marazuela 2009 (59%, 66%, 84%),
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia PEG odpowiadające dolnemu i górnemu przedziałowi ufności z metaanalizy badań (3%, 29%),
- dolna i górna granica przedziału ufności współczynnika SMR obliczona na podstawie metaanalizy dostępnych danych z badań Holdaway 2008, Wu 2010, Mercado 2014 oraz SMR dla chorych nieuzyskujących normalizacji IGF-1 na podstawie modelu walijskiego (chorzy z normalizacją SMR=1,0; SMR=1,39; chorzy bez normalizacji IGF-1: SMR=1,22; SMR=3,29; SMR=2,63; SMR=3,60);
- alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia dla chorych z normalizacją (0,81 na podstawie Connock 2007 i 0,845 na podstawie AWA Signifor) oraz dla chorych bez normalizacji (założenie o redukcji wartości dla chorych z normalizacją o 0,11 i 0,708 na podstawie AWA Signifor);
- brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych,
- horyzont czasowy (2 lata oraz dożywotni - 48 lat).

W poniższej tabeli przedstawiono po trzy parametry, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono warianty skrajne. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 1.2 Uzpełnień do minimalnych wymagań do analiz wnioskodawcy.

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości bez RSS / z RSS

Testowany parametr	Wartość parametru	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ICUR [zł/QALY]	Zmiana % w odniesieniu do analizy podstawowej	ICUR [zł/QALY]	Zmiana % w odniesieniu do analizy podstawowej
Analiza podstawowa			-		-
Dawkowanie PEG*	18,1 mg/d				
SMR	1,00; 1,22				
	1,39; 3,29				
	1,00; 3,60				
Horyzont czasowy	2-letni				
	dożywotni (48 lat)				

* patrz ograniczenia wskazane w rozdz. 5.3.1. niniejszej AWA.

W analizie wrażliwości najwyższe wartości ICUR uzyskano podczas testowania

. Natomiast najniższe wartości uzyskano testując

Powyższe wnioski dotyczą obu analizowanych perspektyw i wariantów bez i z RSS.

Warto, też zwrócić uwagę, że uwzględnienie normalizacji IGF-1 dla SSA u 10,5% pacjentów powodowało (z obu perspektyw i bez względu na zastosowanie RSS).

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości bez RSS / z RSS – uwzględnienie skuteczności SSA

Testowany parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ICUR [zł/QALY]	Zmiana % w odniesieniu do analizy podstawowej	ICUR [zł/QALY]	Zmiana % w odniesieniu do analizy podstawowej
Skuteczność SSA: uzyskanie normalizacji IGF-1 u 10,5%				

Analiza probabilistyczna

Analiza wnioskodawcy wykazała, że istnieje prawdopodobieństwo, że terapia PEG jest opłacalna w porównaniu do SSA bez względu na zastosowaną perspektywę czy RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Należy jednak zaznaczyć, że w analizie uwzględniano wyniki zdrowotne otrzymywane w populacji szerszej niż wnioskowana.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W badaniach uwzględnionych w metaanalizie dla skuteczności i bezpieczeństwa nie stosowano podawano dawki nasycającej PEG (Marazuela 2009, Marazuela 2011) lub nie podano informacji, co jest sprzeczne z ustalonym programem lekowym.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca jako komparator przyjął SSA, natomiast ich skuteczność utożsamiał ze skutecznością placebo, co analitycy Agencji uznali za nieprawidłowe założenie. Dodatkowo, na prośbę analityków Agencji wnioskodawca zestawiał wyniki dla PEG vs PAS.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny, w wyniku którego odnaleziono tylko jedno badanie obserwacyjne (prospektywne) porównujące wnioskowaną technologię z SSA. Dane dotyczące skuteczności zaczerpnięto z metaanalizy badań obserwacyjnych.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont 20-letni dla porównania z oktreotydem i lanreotydem oraz 30-letni dla zestawienia wyników pegwisomantu z pasyreotydem. W analizie wrażliwości testowano horyzont 2-letni i dożywni (48-letni). Horyzont czasowy był wystarczający do uwzględnienia różnic w wynikach i kosztach porównywanych terapii.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	Analizę deterministyczną i probabilistyczną przeprowadzono jedynie dla porównania z SSA. Analiz wrażliwości nie rozważano dla porównania z PAS.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

- „Nie jest jasne, jakie są najlepsze kryteria kontynuacji leczenia pegwisomantem mimo braku odpowiedzi w postaci uzyskania normalizacji stężenia IGF-1. Z badań klinicznych wynika, że odpowiedź ta u części pacjentów może pojawiać się ze znacznym, nawet kilkuletnim opóźnieniem. Biorąc pod uwagę aspekt finansowy leczenia pegwisomantem, w analizie założono, że w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi po roku ciągłego podawania leku Somavert, chory definitywnie kończy udział w programie lekowym i powraca do tańszego, choć także w tym przypadku nieskutecznego leczenia analogami somatostatyny. Z perspektywy praktyki klinicznej być może jednak bardziej właściwym jest przedłużenie okresu oczekiwania na odpowiedź na leczenie, jednak z uwagi na opis programu lekowego nie wykonano obliczeń z założeniem, że po początkowym wzroście odpowiedzi na leczenie, pewien odsetek chorych uzyska normalizację IGF-1 w trakcie wydłużonego stosowania pegwisomantu.
- W przypadku długotrwałego braku kontroli choroby, u chorych z akromegalią, znacznie częściej niż, w populacji ogólnej, mogą wystąpić schorzenia towarzyszące w obrębie układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, zaburzenia metaboliczne (cukrzyca) oraz nowotwory. Schorzenia te z kolei bezpośrednio wymagają dodatkowych interwencji medycznych lub zwiększają ryzyko wystąpienia dalszych powikłań. W analizie ekonomicznej Connock 2007 wykonano oszacowanie kosztów chorób towarzyszących, w obu grupach chorych, jednak uzyskana różnica w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego przez rok była niewielka (ok. 160 £). Prawdopodobnie wynika to z faktu, że u chorych z akromegalią na tym etapie leczenia i zaawansowania choroby wystąpiły już wspomniane schorzenia towarzyszące i normalizacja stężenia IGF-1 może częściowo powodować cofnięcie się objawów i poprawę jakości życia, jednakże często nadal stosowane będzie leczenie profilaktyczne, które powoduje, że bez przerwy generowane są koszty w obu grupach chorych. Z tego względu przyjęto konserwatywne założenie, że leczenie pegwisomantem nie generuje dodatkowych oszczędności w związku ze złagodzeniem lub nawet remisją schorzeń towarzyszących akromegalii u pacjentów uzyskujących normalizację stężenia IGF-1. Być może jednak szerokie ujęcie tego problemu w analizie mogłoby w jakimś stopniu wpłynąć na uzyskane wyniki.”
- „W 15 odnalezionych publikacjach przedstawione zostały wyniki w zakresie jakości życia ocenionej z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36. Z uwagi na ograniczenia związane z mapowaniem kwestionariuszy nie podjęto próby przeliczenia użyteczności uzyskanych za pomocą kwestionariusza SF-36 na EQ-5D (zastosowany model mapowania wyników kwestionariuszy SF-36 i EQ-5D w wielu przypadkach przeszacowuje poziom użyteczności.”

Ocena analityków Agencji:

Biorąc pod uwagę wyniki badania Zgliczyński 2007 uznano, że typ analizy ekonomicznej wnioskodawcy wybrano poprawnie.

Brak jest badań długoterminowych oceniających PEG, w związku z czym dane i założenia dotyczące utrzymywania się efektów są niepewne. Dostępne dowody naukowe są ograniczone (porównanie PEG z placebo), co skutkowało przyjęciem pewnych założeń.

W badaniach nie oceniano przeżycia całkowitego w analizowanej populacji. Jakość życia oceniano w badaniu GPOS, natomiast danych tych nie wykorzystano w AE wnioskodawcy.

Pomimo, że akromegalia jest chorobą przewlekłą w analizie podstawowej przyjęto 20-letni horyzont czasowy. Mimo to, pozwala on na uwzględnienie różnic między porównywanymi technologiami. Horyzont dożywności był testowany w analizie wrażliwości (w porównaniu do wartości początkowych uzyskano [] ICUR o [] z perspektywy NFZ, zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS). Natomiast, skrócenie horyzontu czasowego do 2 lat powodowało [] w analizie wrażliwości (o []). Jako komparator w niniejszej analizie wybrano poprawnie analogi somatostatyny (długodziałający lanreotyd lub oktreotyd w wysokich dawkach), natomiast ich skuteczność nieprawidłowo utożsamiono ze skutecznością placebo (czyli postępowanie nie przynosi pacjentowi żadnej korzyści, a generuje koszty). Do ocenianego programu lekowego będą kwalifikować się pacjenci, którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej na SSA, tym samym możliwe jest, że ich kontynuowanie pozwoli na uzyskanie częściowej odpowiedzi np. zmniejszenia IGF-1, GH, bądź objętości guza. W związku z czym pacjent może odnieść z niego jakąś korzyść. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano wariant, w którym SSA związane są z normalizacją IGF-1 u 10,5% pacjentów. Mimo

to wariant ten nie pozwala na uchwycenie całego efektu komparatora. W AE dla produktu Signifor podano, że u [REDACTED] pacjentów kontynuujący SSA może wystąpić odpowiedź na leczenie³.

Należy zaznaczyć, że wnioskodawca przyjął określony odsetek pacjentów, którzy odpowiedzą na leczenie w pierwszym cyklu leczenia i założył, że będą oni je kontynuować w określonym horyzoncie czasowym (tj. 20-letnim). Biorąc pod uwagę brak długookresowych dowodów naukowych wskazujących m.in. na tak długo utrzymującą się odpowiedź, powyższe założenia budzą wątpliwości.

W wariantcie podstawowym analizy uwzględniono dawkowanie na podstawie publikacji Strasburger 2018 (ACROSTUDY), dla którego okres obserwacji wynosi 7 lat i przyjęto zużycie jednej fiołki 15 mg dla chorych z normalizacją poziomu IGF-1 lub dwóch fiołek po 10 mg dla chorych bez normalizacji IGF-1 (dla średnich dawek odpowiednio 15,6 mg/d lub 16,9 mg/d). Przy czym oczywistym jest, że jedna fiołka 15 mg nie pokrywa zapotrzebowania na 15,6 mg/d., dlatego możliwe jest że rzeczywiste koszty PEG będą wyższe niż to oszacowano w AE wnioskodawcy. Ponadto należy zaznaczyć, że powyższe dawkowanie dotyczyło pierwszego roku jego stosowania, natomiast w każdym kolejnym roku było wyższe (odpowiednio od 16,3 do 17,6 lub 18,4 do 20,3 mg/d). Warto również zaznaczyć, że w walijskim raporcie oceniającym efektywność pegwisomantu (AWTTC 2017) wskazano, że optymalne dawkowanie PEG nie jest precyzyjnie określone, co ma przełożenie na niepewność kosztów technologii uwzględnionych w modelu. Powyższe, sugeruje że zużycie PEG uwzględnione w AE wnioskodawcy jest niepewne.

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że pacjenci z normalizacją będą stosować 1 fiołkę zawierającą 15 mg leku, przy czym efekt dla ocenianej interwencji zaczerpnięto z badań, w których podawano PEG średniego powyżej 16 mg/d. W związku z czym możliwe jest, że uwzględniony efekt PEG jest zawyżony w stosunku do ponoszonych kosztów, które są niedoszacowane.

Należy również zaznaczyć, że w analizie wrażliwości warianty, w których testowano zużycie PEG na mg, są niewiarygodne, ponieważ takie rozliczanie leku ma zastosowanie jedynie gdy lek jest podawany w ambulatorium czy w szpitalu, czyli powodowałoby że pacjent musi codziennie dojeżdżać do takiego ośrodka w celu podania leku. Dodatkowo w wariantach tych nie doliczono kosztu podania leku, który spowodowałoby wzrost przedstawionych w analizie wyników.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

- „Główny efekt działania pegwisomantu polega na normalizacji stężenia w surowicy insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1, a przez to zmniejsza on ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych powikłań akromegalii oraz związanego z nimi podwyższonego ryzyka zgonu. Dostępne dane kliniczne nie pozwalają na bezpośrednią, precyzyjną ocenę tych aspektów działania leku Somavert. Z tego względu posłużono się metodą przybliżającą te brakujące parametry za pomocą modelowania różnic w przeżyciu chorych z akromegalią, w zależności od uzyskania, bądź nie uzyskania normalizacji stężenia IGF-1. Metoda ta ma jednak wadę związaną z doбором odpowiednich wartości standaryzowanych współczynników umieralności SMR, które choć są licznie publikowane w literaturze, to metodyka badań, w których je uzyskano, jest zróżnicowana i o różnej wiarygodności (np. liczebność grupy, charakterystyka populacji, stosowane leczenie). Stąd wybór konkretnych wartości jest dość problematyczny i w każdym przypadku może budzić zastrzeżenia. Aby zminimalizować ten efekt, w analizie przyjęto wartości SMR uzyskane w wyniku metaanalizy wyników z kilku badań, jednak nadal to podejście nie daje tak wiarygodnych wyników, jakie można by uzyskać w badaniu celowanym na populację kwalifikującą się do leczenia pegwisomantem.”

Ocena analityków Agencji:

Należy zaznaczyć, że dane uwzględnione w AE dotyczące skuteczności pochodzą m.in. z badań obserwacyjnych charakteryzujących się ograniczeniami metodycznymi (np. badania Marazuela 2009, Marazuela 2011, GPOS – badania retrospektywne) oraz włączeniem szerszej niż wnioskowana populacji pacjentów (szczegółowy opis ograniczeń powyższych badań znajduje się w rozdz. 4. niniejszej AWA).

Wartość użyteczności w grupie pacjentów bez normalizacji stężenia IGF-1 uzyskano na podstawie modelu walijskiego i tym samym wartości te mogą nie odzwierciedlać sytuacji polskich pacjentów. W publikacjach Wu 2010 i Mercado 2014 wykorzystanych do oszacowania SMR populację stanowili odpowiednio pacjenci tajwańscy i z południowego rejonu Meksyku, co również może nie mieć przełożenia na populację polską. Ponadto, w badaniu Wu 2010 wskazano, że wyniki nie były dostępne dla wszystkich pacjentów po operacji. Powyższe wiąże się z niepewnością otrzymanych wyników.

³ Rozumiana jako obniżenie stężenia GH o 50% lub do poziomu <2,5 µg/l lub obniżenie stężenia IGF-1 o 40% lub poniżej GGN dla wieku i płci lub redukcja wielkości guza > 25%.

Dane wykorzystane w modelu dotyczące efektywności praktycznej, uzyskano w wyniku przeprowadzenia metaanaliz na jednoramiennych badaniach obserwacyjnych. Tym samym trzeba wziąć pod uwagę ograniczenia wynikające z jakości zastosowanych danych (oraz różnic między badaniami), które wpływają na skumulowane oszacowania. Jednak w analizie wrażliwości wnioskodawcy testowano niepewne parametry odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa. Przyjęcie alternatywnych wartości dla prawdopodobieństwa odpowiedzi wynoszącego 59 lub 66% powodowało [redacted], natomiast dla prawdopodobieństwa 84% [redacted] (z obu perspektyw i bez względu na zastosowanie RSS).

Wnioskodawca na podstawie wyników zmodyfikowanego modelu walijskiego (Connock 2007) w swojej analizie ekonomicznej nie uwzględnił kosztów chorób towarzyszących, których ryzyko wystąpienia u chorych z akromegalią jest wyższe niż w populacji ogólnej (dotyczące głównie układu sercowo-naczyniowego, oddechowego czy metabolizmu glukozy), wskazując, że różnice kosztów z nimi związanych nie są istotne.

Wątpliwym jest przyjęcie założenia, że PEG pozwala osiągnąć wartości śmiertelności i użyteczności na poziomie populacji ogólnej. Założenie to nie zostało przez wnioskodawcę wystarczająco uzasadnione. Nie przedstawiono dowodów, że IGF-1 stanowi niezależny czynnik warunkujący poziom śmiertelności. Dostępne publikacje wskazują, że to wyleczenie choroby lub osiągnięcie kontroli, ocenianej poziomem zarówno GH jak i IGF-1, zmniejsza śmiertelność do poziomu porównywalnego do populacji ogólnej (Zgliczyński 2011, Holdaway 2004, Holdaway 2008). Koszty zastosowane w modelu ekonomicznym są w większości aktualne na dzień przeprowadzania oceny. Koszty SSA z perspektywy NFZ wyliczono na podstawie komunikatu DGL I-X.2017 r., natomiast 26.07.2018 r. opublikowano nowy komunikat I-IV.2018 r., według którego ceny lanreotydu i oktreotydu są niższe o odpowiednio 22 i 31%.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji (rozdz. 9.4. AE wnioskodawcy). Opisano przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie wartości zerowych oraz skrajnych, a także poprzez „testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu”. Wnioskodawca poinformował o kierunku zmian testowanych parametrów (kosztów i efektów). Jednym z elementów oceny była analiza wrażliwości (założenie wartości skrajnych). Według wnioskodawcy nie wykazano błędów.

Wnioskodawca w celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadził przegląd analiz ekonomicznych i odnalazł 3 opracowania (WMP 2005, Connock 2007, Moore 2007) dla PEG stosowanego w leczeniu akromegalii, w których opisano wyniki analizy koszty-efektywność uzyskane przy zastosowaniu modelu opracowanego przez firmę Pfizer UK Ltd celem przedłożenia w NHS Wales. W powyższych analizach wskazano na wysoką skuteczność PEG w porównaniu do terapii standardowej, z ograniczeniem w postaci braku dowodów na długookresową skuteczność, utrzymującą się jakość życia i bezpieczeństwo, przy jednoczesnym wskazaniu na nieefektywność kosztową interwencji.

W celu walidacji zewnętrznej wnioskodawca zidentyfikował badanie Bolanowski 2006, „którego celem było przedstawienie doświadczeń w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów cierpiących na akromegalię. Badaniem objęto 130 pacjentów (55 mężczyzn, 75 kobiet) w wieku 19-84 lat, wykazujących kliniczne i hormonalne cechy akromegalii w latach 1990-2004. Nie odnaleziono badań, w których analizowane byłoby przeżycie pacjentów ściśle odpowiadających kryteriom populacji docelowej. Z tego względu przedstawiona walidacja ma charakter uproszczony.” W 15-letnim horyzoncie czasowym przeżycie w badaniu Bolanowski 2006 wynosiło 91,5%, natomiast zastosowane w modelu wnioskodawcy – 83%.

Zakres przeprowadzonej walidacji analitycy Agencji uznali za wystarczający. Natomiast należy zaznaczyć, że nie było możliwości pełnej weryfikacji modelu. Przedłożony model uniemożliwił jego weryfikację w zakresie przeprowadzonej analizy probabilistycznej. Zarówno w pierwotnej wersji, jak i zaktualizowanej (przekazanej wraz z odpowiedzią wnioskodawcy na wymagania minimalne), model nie generuje wyników spójnych z tymi przedstawionymi w AE wnioskodawcy i uzupełnieniach do minimalnych wymagań.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca przedstawiając wyniki dla PAS, miał do dyspozycji wyłącznie dane dla wariantu bez RSS. W związku z tym, analitycy Agencji poniżej przedstawili zestawienie PEG z PAS w ujednoczonym horyzoncie czasowym i aktualnie obowiązującymi cenami dla PAS i SSA.

Tabela 46. Zestawienie współczynnika kosztów-użyteczności PEG z komparatorami w 30-letnim horyzoncie czasowym

Parametr	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	PEG*	OKT**	LAN**	PAS***	PEG*	OKT**	LAN**	PAS***
Koszt całkowity leczenia [PLN]		754 373	711 906	1 297 831		1 094 985	1 018 432	1 298 285
Efekt [QALY]	12,45	10,15		11,26	12,45	10,15		11,26
CUR		74 322	70 139	115 260		107 880	100 338	115 301

*uwzględniono RSS.

** wykorzystano ceny leków oszacowane na podstawie komunikatu DGL z okresu I-IV.2018 r.

*** uwzględniono ceny zgodne z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dn. 29 czerwca 2018 r.), ponieważ nie jest znany aktualnie obowiązujący RSS dla tej technologii.

Powyższe wyniki wskazują, że w przypadku PEG przy kosztach uzyskuje się większe QALY w zestawieniu z PAS. Trzeba mieć jednak na uwadze różnice w sposobach szacowania tych wyników (dodatkowe koszty dla PAS) oraz wykorzystanie różnych danych (np. dotyczących użyteczności).

Urzędowe ceny zbytu leku Somavert, przy których koszt PEG nie jest wyższy od kosztu LAN wynoszą z perspektywy NFZ:

- PLN dla dawki 15 mg,
- PLN dla dawki 10 mg.

W powyższych oszacowaniach uwzględniono roczny koszt stosowania jednej lub drugiej substancji czynnej, przy założeniu że w ciągu roku pacjent zużyje 13 opakowań LAN (120 mg co 28 dni wg ChPL Somatuline Autogel) oraz zostanie mu wydanych 13 opakowań PEG (zawierających 30 fiolek po 10 mg lub 15 mg) przy podaniu leku w warunkach domowych (które pozwolą mu na zużycie 12,14 opakowań leku, ponieważ NFZ przy podaniu leku w warunkach domowym może refundować wydaną, a nie podaną ilość leku) oraz 1 raz otrzyma 80 mg leku w warunkach ambulatoryjnych). Dodatkowo dla PEG doliczono koszt wizyty w ambulatorium (przy pierwszym podaniu leku), koszt kwalifikacji, monitorowania, zgodnie z założeniami wnioskodawcy. Przy wyliczeniach ceny LAN posłużono się najnowszym komunikatem DGL za okres I-IV.2018 r.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że produkt Somavert (pegwisomant) w ocenianym wskazaniu jest technologią nieopłacalną w porównaniu do SSA (oktreotydu i lanreotydu), zarówno w przypadku zastosowania RSS, jak i bez RSS. Dodatkowo, jak wskazały dane z zestawienia kosztów-konsekwencji ocenianej technologii z pasyreotydem w przypadku PEG przy kosztach uzyskuje się większe QALY w odniesieniu do PAS. Należy jednak zwrócić uwagę na brak badań wysokiej jakości porównujących PEG z SSA oraz brak danych długoterminowych, co powodowało konieczność przyjęcia pewnych założeń, które zawsze związane są z niepewnością. Istotnym aspektem jest również niepewność związana z zużyciem PEG, co może zwiększyć koszty terapii, a co za tym idzie powodować wzrost ICUR. W związku z powyższymi wynikami przedstawione przez wnioskodawcę należy traktować z ostrożnością.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce w związku z objęciem refundacją PEG (Somavert 10 i 15 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w ramach ocenianego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ). Dodatkowo przedstawiono wydatki ponoszone z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent), ze względu na współpłacenie chorych za koszty terapii SSA (odpłatność ryczałtowa za oktreotyd i lanreotyd).

Analizę wykonano w 3-letnim horyzoncie czasowym (począwszy od 01.01.2019 r. do 2021).

W AWB wnioskodawcy porównano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkt leczniczy Somavert nie jest finansowany ze środków publicznych, a pacjenci z populacji docelowej stosują SSA (określone jako: lanreotyd 120 mg i oktreotyd 30 mg). Natomiast scenariusz nowy, zakłada sytuację, w której lek Somavert zostaje objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach ocenianego programu lekowego oraz będzie stopniowo przejmował rynek SSA do osiągnięcia 100%.

„W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii.”

Oprócz wariantów skrajnych, których założenia opisano w rozdziale 6.1.2. niniejszej AWA, wykonano analizę wrażliwości, w której testowano niepewne parametry (patrz tabela 51).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W wariantcie podstawowym populację docelową oszacowano na podstawie danych NFZ, przedstawionych w AWA.OT.4351.28.2017 dla pasyreotydu, dotyczących liczby dorosłych pacjentów (niepowtarzające się nr PESEL) z akromegalią stosujących oktreotyd 30 mg lub lanreotyd 120 mg w latach 2013-2016. Prognozę ww. pacjentów na lata 2017-2021 dokonano z zastosowaniem trendu logarytmicznego. W dalszych wyliczeniach populacji docelowej uwzględniono odsetek pacjentów przyjmujących SSA, którzy będą się kwalifikować do PEG (na podstawie opinii 2 ekspertów klinicznych oraz odsetek pacjentów poddawanych uprzednio chirurgii lub radioterapii ($88,5\%+1,5\%=90\%$) zgodnie z publikacją Bolanowski 2006.

W wariantach skrajnych testowano minimalną i maksymalną liczbę pacjentów z populacji docelowej, obliczoną w oparciu o dane epidemiologiczne, założenie wnioskodawcy i opinie 2 ekspertów. Dane epidemiologiczne odnaleziono w wyniku przeprowadzonego przeglądu w bazie PubMed (publikacje Levrentaki 2017, Bolanowski 2006, Bolanowski 2014, Fuss-Chmielewska 2014, Krzentowska-Korek 2011, Zieliński 2004 dotyczyły stosowania i skuteczności poszczególnych terapii) i uzupełniono je o dane GUS 2017 (dotyczyły dorosłych osób z populacji ogólnej w Polsce).

W scenariuszu aktualnym udziały w rynku SSA określono na podstawie danych sprzedażowych za okres I-X.2017 r. Przyjęto, że będą one stałe w analizowanym horyzoncie czasowym. W scenariuszu nowym założono, że PEG będzie stosowany u 100% pacjentów, ponieważ jest skuteczną terapią według ekspertów i wytycznych klinicznych.

Tabela 47. Podział rynku leków w analizie wnioskodawcy

Technologia lekowa	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
PEG	0%	100%
SSA (lanreotyd : oktreotyd)	100% (33,6% : 66,4%)	0%

Biorąc pod uwagę formalności związane z wdrożeniem nowego programu lekowego, w analizie wnioskodawcy założono, „że w I kwartale objętych leczeniem będzie [redacted], którzy” wg wnioskodawcy „aktualnie stosują pegwisomant. Natomiast w następnych kwartałach chorzy szybko będą włączani do programu lekowego (w ciągu pierwszego roku), a trend ten będzie hamował i w ciągu dwóch pierwszych lat osiągnięte zostanie wysycenie populacji docelowej.” Tempo włączania pacjentów określono przy zastosowaniu trendu logarytmicznego.

W analizie uwzględniono populację o charakterze otwartym („poszczególne chorzy są włączani do populacji albo wyłączani, zależnie od tego, czy aktualnie spełniają zdefiniowane kryteria włączenia”). Pacjent może zostać wyłączony z leczenia w pierwszym roku z powodu braku odpowiedzi na leczenie (62%), wystąpienia działań niepożądanych (13%) lub śmierci (SMR=1 lub 2 odpowiednio dla pacjentów z normalizacją IGF-1 lub brakiem normalizacji IGF-1). Prawdopodobieństwa tych zdarzeń założono na tym samym poziomie jak w analizie ekonomicznej. „W przypadku braku odpowiedzi na leczenie pegwisomantem lub w przypadku przerwania terapii pegwisomantem z przyczyn ogólnych, pacjenci powracają do leczenia standardowego za pomocą SSA.”

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: leków oraz związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacji, podania leku, diagnostyki i monitorowania), a także koszt monitorowania SSA.

Koszty oszacowano na podstawie danych od wnioskodawcy (kosz PEG), z komunikatu DGL I-X.2017 r. (kosz SSA z perspektywy NFZ), z obwieszczenia Ministra Zdrowia (kosz SSA z perspektywy wspólnej) lub zarządzeń NFZ (dotyczących programów lekowych i ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych). Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia PEG przyjęto na poziomie aktualnego świadczenia „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia hormonem wzrostu oraz insulinopodobnym czynnikiem wzrostu – 1” (338 PLN). Założono, że pierwsza dawka PEG będzie podawana w trybie ambulatoryjnym (108,16 PLN) pod nadzorem lekarza, a kolejne będą realizowane w warunkach domowych (0 PLN) przez pacjenta. Koszty monitorowania terapii PEG obliczono na podstawie wycen i częstości wykonywania świadczeń, wskazanych w opisie programu lekowego (1 830 PLN). Koszt monitorowania terapii SSA oszacowano na podstawie badania Orlewska 2012 (Lanro-Study) oraz wycen świadczeń (702,35 PLN).

Na podstawie średniego dawkowania PEG w publikacji Strasburger 2018 (ACROSTUDY) „założono, że chorzy z normalizacją IGF-1 będą zużywać na dobę fiołkę zawierającą 15 mg, natomiast chorzy bez normalizacji IGF-1 dwie fiołki zawierające 10 mg pegwisomantu”. Dawkowanie SSA przyjęto m.in. w oparciu o właściwe ChPLe.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji w wariacie podstawowym (wariantach skrajnych)

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	216 (137-391)	220 (137-390)	224 (136-389)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	216 (137-391)	220 (137-390)	224 (136-389)

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS)			Perspektywa wspólna (bez RSS / z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty PEG (leku+podania)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z programem lekowym*	0	0	0	0	0	0
Koszty SSA (leków+monitorowania)	6 483 293	15 483 227	17 418 332	6 952 919	16 606 919	18 680 052
Koszty sumaryczne	6 483 293	15 483 227	17 418 332	6 952 919	16 606 919	18 680 052
Scenariusz nowy						
Koszty PEG (leku+podania)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS)			Perspektywa wspólna (bez RSS / z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty związane z programem lekowym*	195 885	363 803	353 427	195 885	363 803	353 427
Koszty SSA (leków+monitorowania)	180 086	1 633 110	2 418 190	193 131	1 751 406	2 593 355
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty PEG (leku+podania)						
Koszty związane z programem lekowym*	195 885	363 803	353 427	195 885	363 803	353 427
Koszty SSA (leków+monitorowania)	-6 303 207	-13 852 117	-15 000 142	-6 759 788	-14 855 513	-16 086 697
Koszty sumaryczne						

*koszt kwalifikacji i monitorowania.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej, która przejmie rynek aktualnie stosowanych SSA (lanreotyd, oktreetyd) w wysokich dawkach, będzie związane z dodatkowymi kosztami z obu analizowanych perspektyw. Wydatki z perspektywy NFZ wyniosą: [redacted] w 2019 roku, [redacted] w 2020 r. i [redacted] PLN w 2021 r. (z RSS odpowiednio: [redacted] PLN). Wydatki z perspektywy wspólnej wyniosą: [redacted] w I roku, [redacted] w II roku i [redacted] PLN w III roku finansowania (z RSS odpowiednio: [redacted] PLN).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Do oszacowania populacji docelowej oraz, w której będzie refundowana wnioskowana technologia wykorzystano różne źródła danych historycznych (od NFZ, z publikacji i opinii ekspertów), co wpływa na niepewność oszacowań. Ekstrapolowano ją na kolejne lata przy zastosowaniu trendu logarytmicznego, bez uzasadnienia jego wyboru (nie podano oszacowań dla alternatywnych trendów, nie testowano ich także np. w analizie wrażliwości).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 3-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się równowagi na rynku leków stosowanych w akromegalii.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK / NIE	Na dzień złożenia wniosku założenia zostały przyjęte poprawnie – PEG przejmie 100% rynku. Jednak nie jest wiadome rzeczywiste tempo nasycania rynku (które testowano w analizie wrażliwości i wpływało znacząco na wyniki, szczególnie w I i II roku finansowania – patrz tabela 51). Natomiast biorąc pod uwagę objęcie refundacją pasyreotydu (od 01.05.2018 r. po dacie złożenia przedmiotowego wniosku) w bardzo podobnej populacji docelowej do ocenianej, najprawdopodobniej analizowany rynek leków zostanie podzielony między niego, a PEG.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	We wszystkich pierwotnych analizach wnioskodawca uwzględnił oktreotydy i lanreotydy. W uzupełnieniach analiz (klinicznej i ekonomicznej) zawarł także pasyreotydy, którego nie uwzględnił w AWB z powodu braku wystarczających danych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Aktualnie produkt leczniczy Somavert nie jest refundowany w Polsce, w związku z czym nie ma danych na podstawie, których można byłoby odpowiedzieć na niniejsze pytanie. Natomiast w oszacowaniach populacji docelowej uwzględniono m.in. dane historyczne NFZ dotyczące refundacji SSA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wnioskodawca zaproponował niewystarczającą liczbę dostaw opakowań ocenianego leku, w przypadku jego objęcia refundacją, niż to wynika z jego oszacowań w AWB. Warto też zauważyć, że przedstawiono je dla 2 lat, a AWB wnioskodawcy dotyczy 3-letniego horyzontu czasowego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być stosowany w ramach programu lekowego (bezpłatnie dla pacjenta).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Odwołano się do niespełnienia zapisów wskazanych w art. 15. Ust 2 ustawy o refundacji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych i analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Weryfikacja poprawności modelu finansowego nie wykazała nieprawidłowości, które powodowałyby zmianę wnioskowania. Warto jednak zwrócić uwagę, że wnioskodawca założył, iż liczebność populacji docelowej wyniesie: 216, 220 i 224 osoby odpowiednio w 2019, 2020 i 2021 r. Natomiast w modelu finansowym 100% wysyceniu populacji docelowej odpowiada osiągnięcie 216 osób, do którego w przypadku wariantu podstawowego dochodzi w II roku finansowania. Tym samym model nie osiąga zakładanych w opisie AWB liczebności populacji docelowej. Obliczenia zakładające, że w II roku wysycenie osiągnie 220 pacjentów, a w III roku – 224 pacjentów spowodują wzrost wydatków z perspektywy NFZ odpowiednio o ok 2 i 4% w porównaniu z analizą podstawową wnioskodawcy. Ponadto w modelu w analizie wrażliwości automatycznie wybrane warianty AW15 lub AW16, w których testowano alternatywne wartości SMR, nie powodowały zmiany wyników w porównaniu z analizą podstawową. Spowodowane to było brakiem odwołań do zmienianych wartości. W związku z czym w Agencji dokonano korekty niniejszych oszacowań i w niniejszej AWA przedstawiono już poprawne wyniki (patrz roz. 6.3.2).

Koszty zastosowane w modelu finansowym są w większości aktualne na dzień przeprowadzania oceny. Koszty SSA z perspektywy NFZ wyliczono na podstawie komunikatu DGL I-X.2017 r., natomiast 26.07.2018 r. opublikowano nowy komunikat I-IV.2018 r., na podstawie którego koszty te zmniejszyły się, co spowodowało wzrost wydatków NFZ o 5,5-6,5% (z RSS: ████████ w 3-letnim horyzoncie czasowym w porównaniu z analizą podstawową).

W analizie założono, że pacjenci z normalizacją IGF-1 będą zużywać na dobę 1 fiolkę zawierającą 15 mg PEG, a pacjenci bez normalizacji IGF-1 2 fiołki zawierające 10 mg PEG. Takie postępowanie przyjęto na podstawie średniego dawkowania PEG w pierwszym roku jego stosowania, zgodnie z badaniem Strasburger 2018 (ACROSTUDY; odpowiednio: 15,6 mg i 16,9 mg/dobę). Nie dość, że 1 fiolka zawierająca 15 mg PEG nie pozwoli na zużycie 15,6 mg/dobę z ww. badania, to dawkowanie w kolejnych latach tego badania było wyższe w porównaniu z tym dla pierwszego roku. Tym samym niepewne jest zużycie PEG przyjęte w analizie wnioskodawcy. W rzeczywistości pacjenci w programie lekowym mogą stosować większą liczbę fiolek (żeby skompensować wyższe zużycie dawek PEG), co wpłynie na zwiększenie wydatków.

Dane wykorzystane w modelu dotyczące efektywności praktycznej, uzyskano w wyniku przeprowadzenia metaanaliz na jednoramiennych badaniach obserwacyjnych. Tym samym trzeba wziąć pod uwagę ograniczenia wynikające z jakości zastosowanych danych (oraz różnic między badaniami), które wpływają na skumulowane oszacowania. Jednak w analizie wrażliwości wnioskodawcy testowano niepewne parametry odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa. Największy wpływ na wyniki miało zastosowanie wyższego odsetka utraty pacjentów (29%), który spowodował wzrost wydatków NFZ o niecały ██████ w I roku, ok. ██████ w II roku i ok. ██████% w III roku w porównaniu z oszacowaniami analizy podstawowej.

W modelu finansowym, podobnie jak w ekonomicznym, wnioskodawca założył, że pacjenci uzyskujący normalizację IGF-1 mają śmiertelność na poziomie populacji ogólnej. Jednak takiego podejścia nie uzasadnił w wystarczającym stopniu (nie przedstawiono wiarygodnych dowodów, że IGF-1 jest silnym i niezależnym wskaźnikiem śmiertelności). Tym bardziej, że w polskich wytycznych klinicznych podano, że to normalizacja GH lub też osiągnięcie kontroli biochemicznej pozwala na przywrócenie oczekiwanej długości życia u chorych. W AKL wnioskodawcy ze względu na mechanizm działania leku (PEG nie redukuje wydzielania GH, tylko blokuje jego działanie), nie oceniano tych punktów końcowych. Mimo to, w analizie wrażliwości wnioskodawcy testowano różne wartości SMR i nie miały one większego wpływu na wyniki (patrz tabela nr 51).

W analizie wnioskodawcy uwzględnione SSA utożsamiano z technologiami o skuteczności placebo. Takie podejście jest nieprawidłowe, ponieważ zakłada że pacjenci będą otrzymywać leczenie, które nie będzie generować żadnego efektu klinicznego, a jedynie koszty. Do ocenianego programu lekowego mogą zostać włączeni pacjenci w przypadku nieosiągnięcia kontroli biochemicznej na leczenie SSA, tym samym kontynuowanie tego leczenia może doprowadzić do częściowej odpowiedzi, np. zmniejszenia IGF-1, GH, bądź objętości guza. W związku z czym pacjent może odnieść z niego jakąś korzyść. Warto zauważyć, że w AWB wnioskodawcy nie uwzględniono oktreotydu w dawce 40 mg co 28 dni (możliwość stosowania zgodnie z ChPL Sandostatin Lar). Analitycy Agencji, uznali takie postępowanie za akceptowalne, bo nie zawyża kosztów komparatora. Dodatkowo w polskim badaniu Lanro-Study tylko 4% pacjentów przyjmowało taką dawkę tego leku.

W AWB wnioskodawcy poinformowano, że nie uwzględniono agonistów dopaminy jako komparatora dla ocenianej technologii lekowej, pomimo, że w wytycznych klinicznych terapia skojarzona SSA z agonistami dopaminy jest zalecana, przy nieskuteczności SSA. Takie postępowanie argumentowano tym, że bromokryptyna pomimo, że jest refundowana w Polsce, „normalizuje stężenie IGF-1 jedynie u 10% chorych na akromegalię”. Natomiast kabergolina nie jest refundowana w Polsce. Dodatkowo jako komparatora nie uwzględniono pasyreotydu (brak refundacji na dzień składania wniosku). W ramach niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy dołączone do wniosku poproszono wnioskodawcę o uwzględnienie pasyreotydu jako komparatora dla ocenianej technologii lekowej, która została objęta refundacją od 01.05.2018 r. Jednak wnioskodawca odstąpił od jego uwzględnienia w AWB, ze względu na brak danych (dotyczących liczby pacjentów leczonych tym lekiem oraz odsetka odpowiadających na leczenie zgodnie z definicją wskazaną w programie lekowym). Uznał, że „wszelkie założenia byłyby zatem obciążone dużą dozą niepewności i nie przedstawiałyby rzeczywiście ponoszonych wydatków płatnika, czy też różnic w wydatkach w przypadku wejścia do programu lekowego pegwisomantu.” Warto zauważyć, że w latach 2019-2021, czyli w założonym horyzoncie analizy rynek leków stosowanych w akromegalii będzie wyglądał inaczej niż to przyjęto w niniejszej analizie. Biorąc pod uwagę podobne kryteria włączenia do programów lekowych dla PEG i pasyreotydu (oba są stosowane po niepowodzeniu lanreotydu lub oktreotydu w wysokich dawkach), najprawdopodobniej rynek leków będzie podzielony między te produkty.

W scenariuszu aktualnym zgodnie z obecnym stanem finansowania w Polsce założono, że PEG nie jest refundowany, dlatego przyjęto zerową liczbę pacjentów w każdym roku horyzontu czasowego (patrz tabela 48). W analizie wnioskodawcy poinformowano, że [redacted], jednak nie podano, kto dokładnie płaci za to leczenie (czy np. pacjent czy podmiot odpowiedzialny). W związku z czym nie wiadomo czy ww. informacje powinny zostać uwzględnione w przedstawionej analizie, np. z perspektywy wspólnej, w sytuacji gdy to pacjent płaci za PEG.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy

Analiza	Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS)			Perspektywa wspólna (bez RSS / z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania i diagnostyki w programie (1 784,64 PLN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt komparatora (tylko LAN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszt komparatora (ty ko OKR)						
Koszt monitorowania SSA (1 830 PLN)						
Uzyskanie normalizacji IGF-1 po PEG u 59%						
Uzyskanie normalizacji IGF-1 po PEG u 66%						
Uzyskanie normalizacji IGF-1 po PEG u 84%						
Odsetek przerwania leczenia PEG u 3%						
Odsetek przerwania leczenia PEG u 29%						
SMR (1,00; 1,22) ^{A, B}						
SMR (1,39; 3,29) ^{A, B}						
Wysycenie populacji docelowej w I roku trwania programu						
Wysycenie populacji docelowej w III roku trwania programu						

^A odpowiednio dla pacjentów z kontrolowanym poziomem IGF-1 oraz z niekontrolowanym poziomem IGF-1.

^B według wyliczeń analityka Agencji (w związku z odnalezionymi błędami w modelu finansowym).

Największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy miała

W niniejszej AWA nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości, w których testowano pominięcie dawki nasycającej (AW5), ponieważ takie postępowanie nie jest zgodne z dawkowaniem określonym w ocenianym programie lekowym. Nie podano także wyników dla zużycia PEG w przeliczeniu na miligramy (AW1-AW4), ponieważ jest to produkt do codziennego podawania podskórnego, w związku z tym jest mało prawdopodobne by pacjent codziennie jeździł do ambulatorium w celu jego podania (tak by NFZ mógł go rozliczyć za podane mg substancji czynnej, a nie wydane fiolki leku, jak to ma miejsce w warunkach domowych – wariant podstawowy). Tym samym uznano je za warianty mało prawdopodobne (wyniki dla tych wariantów przedstawiono w uzupełnieniu do analiz HTA, patrz tabela 20-21).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do niego wykonana w Agencji nie wykazała błędów (oprócz ograniczeń wskazanych w rozdziale 6.3.1.), które wpływałyby na zmianę wnioskowania. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w każdej z rozpatrywanych perspektyw i bez względu na zastosowanie RSS. Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności dotyczącej zużycia PEG, liczby pacjentów z populacji docelowej i tempa przejmowania rynku SSA, które mogą wpływać na przyszłe wydatki.

Analiza nie będzie odzwierciedlać zmian jakie zajdą na rynku leków stosowanych w akromegalii w przyjętym horyzoncie czasowym, ze względu na nieuwzględnienie w nim pasyreotydu (lek wszedł do refundacji po dacie złożenia przedmiotowego wniosku). Uwzględnienie w scenariuszu istniejącym pasyreotydu (który jest droższy niż SSA) i podział rynku leków głównie między PEG i pasyreotyd w scenariuszu nowym nie powinno spowodować zmiany we wnioskowaniu z analizy (wprowadzenie do refundacji PEG będzie związane z dodatkowymi kosztami),

ponieważ PEG jest droższy niż pasyreotyd (roczne koszty 1 pacjenta wynoszą odpowiednio: [redacted] vs 153,57 tys. PLN⁴).

W 2017 r. w Agencji oceniano pasyreotyd (produkt leczniczy Signifor) w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0)”. W AWB dla tego leku oszacowano zbliżone liczby pacjentów z populacji docelowej w 2019 i 2020 r. (odpowiednio 216 i 231 osób), pomimo że obliczono je na podstawie danych epidemiologicznych i opinii ekspertów. Oszacowano, że wprowadzenie do refundacji produktu Signifor również będzie związane z dodatkowymi kosztami wynoszącymi 12,69 mln, 19,01 mln i 19,55 mln [redacted] odpowiednio w 2018, 2019 i 2020 roku.

⁴ W kosztach uwzględniono koszt leku i jego podania. Dla pasyreotydu cenę zaczerpnięto z aktualnego obwieszczenia MZ i przyjęto, że w ciągu roku podaje się go w ambulatorium 13 razy. Ze względu na brak informacji o aktualnie obowiązującym RSS dla pasyreotydu nie jest możliwe oszacowanie kosztów z jego uwzględnieniem [redacted]. Dla PEG założono, że w ciągu roku pacjent będzie sam sobie podawał lek i zostanie mu wydane 13 opakowań (będzie potrzebował 12,14 opakowań zawierających 30 fiolek po 15 mg) oraz uwzględniono jednorazową dawkę nasycającą 80 mg podawaną w ambulatorium.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej była „identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z wprowadzenia refundacji leku Somavert (10 oraz 15 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), w ramach nowej grupy limitowej w latach 2019-2021 w przypadku wprowadzenia” go do refundacji.

W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie polegające na wprowadzeniu pierwszego odpowiednika Ontruzant 150 mg do grupy limitowej „1082.0, Trastuzumabum”, co będzie skutkowało obniżeniem limitu finansowania. Rozwiązanie to zaproponowano w związku z wygaśnięciem praw ochrony patentowej dla oryginalnego leku Herceptin.

W kalkulacjach wykorzystano dane dotyczące zrefundowanych opakowań leków Herceptin z komunikatów DGL za okres I-X.2017 r., które przeliczono proporcjonalnie na okres roczny. Następnie wykonano prognozowanie tych danych z zastosowaniem trendu wykładniczego (dla 150 mg – dane z 4-letniego okresu) i logarytmicznego (dla 600 mg – dane z 2-letniego okresu). Ceny leków zaczerpnięto z komunikatu DGL (dla scenariusza aktualnego) oraz z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26.02.2018 r. (dla scenariusza nowego, przy czym urzędowa cena odpowiednika stanowiła 75% ceny oryginalnego leku w tej samej dawce). Przyjęto, że w pierwszym roku (tj. styczeń 2019 roku) odpowiednik przejmie 5% udziałów leku Herceptin w tej samej dawce, w drugim roku 10%, natomiast w trzecim roku 15%.

Zastosowanie przedmiotowego rozwiązania pozwoli na wygenerowanie 221,28 mln PLN w latach 2019-2021, co pozwoli na kompensację wydatków związanych z refundacją ocenianej technologii lekowej.

Warto zauważyć, że pierwszy odpowiednik dla leku Herceptin, tj. Kanjinti, wszedł na listę leków refundowanych od 01.07.2018 r.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia znajduje się już program lekowy dotyczący leczenia akromegalii pasyreotydem. W związku z czym, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii lekowej, może warto byłoby połączyć treści obu programów w jeden program lekowy dotyczący leczenia pacjentów z akromegalią.

Zapisy programu lekowego są zgodne z ChPL Somavert pod względem diagnostyki i monitorowania leczenia.

W kryteriach kwalifikacji w pkt. 3. warto byłoby podać pełną definicję kontroli biochemicznej. W projekcie programu jest ona zdefiniowana jako normalizacja IGF-1 i GH, natomiast polskie i europejskie wytyczne kliniczne (PTE 2014 i ES 2014) określają ją jako normalizacja stężenia IGF-1 dla wieku i płci oraz $GH < 1 \mu\text{g/l}$.

Tabela 52. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
Kryteria kwalifikacji: 3. "Niewystarczające leczenie operacyjne (zabieg neurochirurgiczny usunięcia guza somatotropinowego przysadki) i (lub) radioterapia, i nie osiągnięcie biochemicznej kontroli (normalizacji IGF-1, GH) akromegalii po przynajmniej 6-ciomiesięcznym okresie leczenia uzupełniającego analogami somatostatyny ..."	Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-I lub nie tolerowali oni takiej terapii.	Projekt programu lekowego zawiera szerszą definicję niepowodzenia leczenia dla SSA niż to wynika z ChPL Somavert. Mimo to, jest ona zgodna z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego dla pasyreotydu.

Tabela 53. Uwagi ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, do projektu programu lekowego

Część programu	prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński – Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii	prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński –Konsultant wojewódzki w dziedzinie endokrynologii (woj. mazowieckie)	dr. hab. n. med. Beata Matyjaszek-Matuszek – Konsultant wojewódzki w dziedzinie endokrynologii (woj. lubelskie)
Kryteria kwalifikacji	„Wydaje się, że należy dołączyć uwagę na temat możliwości kwalifikowania chorych do programu lekowego z pasyreotydem (program w trakcie wprowadzania)”	„Bez uwag”	„Brak uwag”
Badania przy kwalifikacji do leczenia	„Ocena hormonalna powinna u osób bez cukrzycy obejmować ocenę GH w OGTT, a nie samo stężenie GH w warunkach podstawowych. Wykonując OGTT w tym celu, oznacza się jednocześnie najbardziej miarodajnie glikemię na czczo oraz tolerancję glukozy.”	„Bez uwag”	„Brak uwag”
Monitorowanie skuteczności leczenia	„Nie mam uwag”	„Bez uwag”	„Brak uwag”
Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku	„Wielu chorych z akromegalią ma bóle głowy. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli te bóle się nasilają lub będą występowały częściej niż dotychczas.”	„Bez uwag”	„Brak uwag”
Czas leczenia w programie	„Nie mam uwag”	„Bez uwag”	„Brak uwag”
Kryteria wyłączenia	„Nie mam uwag”	„W punkcie 2. Proponuję usunąć „istotne” – według mojej opinii w każdym przypadku ekspansji/wystąpienia cech agresywności guza należy w pierwszej kolejności leczyć nowotwór, a nie objawy”.	„Pkt. 4, niewyrównana niedoczynność kory nadnerczy i tarczycy – adekwatne leczenie substytucyjne jest możliwe”.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Somavert (pegwisomant) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.08.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Somavert lub pegwisomant. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji (5 z nich stanowiło aktualizację lub dotyczyło ponownej oceny) wydanych przez 5 agencji HTA. Ostatecznie 4 rekomendacje odniosły się pozytywnie do finansowania produktu leczniczego Somavert ze środków publicznych, przy czym 3 z nich w III lub IV linii leczenia (po niepowodzeniu leczenia operacyjnego i/lub radioterapii oraz SSA), a 1 w II linii leczenia (po niepowodzeniu leczenia SSA) akromegalii. W 2 rekomendacjach poinformowano, że jest ona warunkowa i zależy od dostępności instrumentu podziału ryzyka lub obniżenia ceny leku. W rekomendacjach powoływano się głównie na skuteczność PEG oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów. W 1 rekomendacji poinformowano o rozszerzeniu wskazania refundacyjnego w stosunku do rejestracyjnego odnośnie wieku, dopuszczając leczenie PEG pacjentów młodszych niż 18 lat. 1 rekomendacja była negatywna i wydano ją z powodu dostępność tylko krótkookresowych dowodów naukowych oraz z powodu niepewnej analizy ekonomicznej.

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Somavert

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2017 i 2005	Dorośli pacjenci z akromegalią, którzy nie mieli właściwej odpowiedzi na leczenie operacyjne i/lub radioterapię, i u których analogi somatostatyny nie doprowadziły do normalizacji IGF-1 lub były nietolerowane	2017 Ponowne złożenie wniosku spowodowało, że produkt leczniczy Somavert (PEG) został zaakceptowany do zastosowania w obrębie szkockiego NHS w ocenianym wskazaniu. W badaniu III fazy wykazano, że PEG w porównaniu z placebo istotnie redukuje poziom IGF-1 i poprawia niektóre kliniczne objawy akromegalii. Rekomendacja uwzględnia korzyści z zaproponowanego Patient Access Scheme, który poprawia opłacalność PEG i jest zależna od jego stałej dostępności lub ceny na wykazanie leków refundowanych równej bądź niższej. Przy wydawaniu rekomendacji wzięto pod uwagę opinie pacjentów. 2005 Produkt leczniczy Somavert nie jest rekomendowany do zastosowania w obrębie szkockiego NHS w ocenianym wskazaniu. PEG redukował istotnie poziom IGF-1, tak dobrze jak poprawiał niektóre kliniczne objawy akromegalii. Chociaż, jako lek sierocy, ma słabą efektywność-kosztową.
AWMSG 2017	Dorośli pacjenci z akromegalią, którzy nie mieli właściwej odpowiedzi na leczenie operacyjne i/lub radioterapię, i u których analogi somatostatyny nie doprowadziły do normalizacji IGF-1 lub były nietolerowane	Produkt leczniczy Somavert jest rekomendowany jako opcja leczenia w obrębie walijskiego NHS w ocenianym wskazaniu. Rekomendacja ma zastosowanie tylko w sytuacji, gdy stosuje się Patient Access Scheme lub gdy cena na wykazanie leków refundowanych jest równa bądź niższa od tej z uwzględnieniem PAS. AWMSG uznał, że PEG spełnił walijskie kryteria dla leku opracowanego dla chorób rzadkich jako odpowiednika ultra-sierociego. Rekomendacja będzie aktualizowana co 3 lata.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2017	Pacjenci z aktywną akromegalią, którzy nie osiągnęli kontroli biochemicznej analogami somatostatyn	<p>Produkt leczniczy Somavert jest rekomendowany do umieszczenia w sekcji 100 (wysoko specjalistyczne programy lekowe) jako II linia leczenia pacjentów z akromegalią. Wprowadzono kilka zmian w ocenianym wskazaniu dotyczących niemożności podawania PEG w skojarzeniu, przerwania terapii, jeżeli IGF-1 nie ulegnie obniżeniu po 3 miesiącach leczenia w maksymalnej tolerowanej dawce oraz usunięcie ograniczeń wiekowych (umożliwienie stosowania pacjentom <18 r.ż.).</p> <p>W rekomendacji podano, że istnieje kliniczna potrzeba dla PEG jako alternatywnej terapii dla pacjentów niekontrolowanych SSA (oktreotydem lub lanreotydem). Na podstawie zestawienia wyników (post-hoc) dla podgrupy z 1 RCT kontrolowanego placebo oraz RCT oceniającego pasyreotyd vs SSA, PEG był związany z normalizacją IGF-1 u 55% (23/31), a pasyreotyd 40 lub 60 mg/miesiąc u 25% (33/130). Jednak PEG powoduje wzrost GH i nie wpływa na objętość guza (ryzyko jego wzrostu). Natomiast SSA redukują wielkość guza. Tym samym twierdzenie o wyższości PEG nie znajduje wystarczającego odzwierciedlenia w dostępnych dowodach naukowych, dlatego uznano, że analiza minimalizacji kosztów była odpowiednia dla porównania z pasyreotydem. Wprowadzenie do refundacji PEG powinno być neutralne dla rządu.</p>
HAS 2015, 2014, 2013, 2010, 2004	Pacjenci z akromegalią, którzy nie mieli właściwej odpowiedzi na leczenie operacyjne i/lub radioterapię, i u których analogi somatostatyn nie doprowadziły do normalizacji IGF-1 lub były nietolerowane	<p>2015 Produkt leczniczy Somavert w dodatkowych dawkach (25 i 30 mg) jest rekomendowany (w 100%) do umieszczenia na liście leków refundowanych.</p> <p>2014 Podtrzymano rekomendację o dalszym finansowaniu produkt leczniczy Somavert ze środków publicznych. Uznano, że aktualna korzyść PEG jest umiarkowana. Wskazano, że poprawa w aktualnej korzyści jest „niezmieniona”. Do oceny dostarczone niewłaściwą jakością danych z francuskiego badania ACROSTUDY, dlatego przy kolejnej ocenie wymaga się dostarczenia ostatecznego raportu z badania.</p> <p>2013 Podtrzymano rekomendację o dalszym finansowaniu produkt leczniczy Somavert ze środków publicznych. Współczynnik skuteczności do ryzyka PEG określono jako umiarkowany. Wskazano, że skuteczność PEG w normalizacji IGF-1 w codziennej praktyce klinicznej jest niższa niż ta wykazana w badaniach klinicznych. Niewiele jest długoterminowych danych dotyczących parametrów klinicznych i chorób współistniejących. Faktyczną korzyść ze stosowania PEG uznano za niską.</p> <p>2010 Podtrzymano rekomendację o dalszym finansowaniu produkt leczniczy Somavert ze środków publicznych. PEG dostarcza małą poprawę rzeczywistych korzyści oraz umiarkowaną rzeczywistą korzyść.</p> <p>2004 Produkt leczniczy Somavert (10, 15, 20 mg) jest rekomendowany (w 100%) do umieszczenia na liście leków refundowanych. Komisja ds. Przejrzystości poprosiła firmę o przygotowanie długoterminowego badania obserwującego pierwszych pacjentów leczonych PEG we Francji (w tym, wskazania, warunków stosowania, poziomu IGF-1 i enzymów wątrobowych, objawów klinicznych i monitorowania mięśnia sercowego, corocznego badania MRI przysadki mózgowej, tolerancji). PEG stanowi leczenie objawowe III linii leczenia. Brak jest leczenia alternatywnego. Współczynnik korzyści do ryzyka PEG uznano za ważny, pomimo wątpliwości dotyczących jego wpływu na wielkość guza oraz wpływu poziomu GH na mięsień sercowy. Klinicznie mierzalne efekty są słabo określone. Nie ma badań porównujących PEG z SSA, dlatego Komisja ds. Przejrzystości uznała, że efekt PEG nie wydaje się większy niż SSA.</p>
CADATH 2006	Pacjenci z akromegalią, którzy nie mieli właściwej odpowiedzi na leczenie operacyjne i/lub radioterapię, i inne medyczne terapie lub u których terapie te były nieodpowiednie	<p>Produkt leczniczy Somavert nie jest rekomendowany do umieszczenia na liście leków refundowanych.</p> <p>W 12 tygodniowym RCT PEG 20 mg/dziennie w porównaniu z placebo powodował normalizację IGF-1 u większego odsetka pacjentów (82% vs 10%). Obserwowano istotnie statystyczną poprawę w średnich wynikach objawów dla obrzęku tkanek miękkich, nadmiernego pocenia i zmęczenia, natomiast nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zmianie jakości życia (kwestionariusz Short Form 36) między porównywanymi grupami. PEG wykazał redukcję w poziomie IGF-1, jednak nie jest jasne czy ten punkt końcowy jest istotnym surogatem w poprawie wyników klinicznych, w tym przeżycia. Zgłoszono obawy odnośnie krótkoterminowej skuteczności PEG (12 tyg.), a akromegalia jest chorobą przewlekłą. W związku z czym długoterminowa korzyść do ryzyka PEG jest nieznana. Wyniki analizy ekonomicznej uznano za niedoszacowane, z powodu oparcia jej na niepewnych założeniach (PEG wpływa istotnie na przeżycie, poprawia istotnie jakość życia, może być stosowany bez SSA).</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

W poniższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB (+/-15%).

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji		Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	10 mg	15 mg		
Austria				
Belgia				
Bułgaria				
Chorwacja				
Cypr				
Czechy				
Dania				
Estonia				
Finlandia				
Francja				
Grecja				
Hiszpania				
Holandia				
Irlandia				
Islandia				
Liechtenstein				
Litwa				
Luksemburg				
Łotwa				
Malta				
Niemcy				
Norwegia				
Portugalia				
Rumunia				
Słowacja				
Słowenia				
Szwajcaria				
Szwecja				
Węgry				
Wielka Brytania				
Włochy				

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Somavert w dawce 10 mg jest finansowany w [redacted], a w dawce 15 mg w [redacted] UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom

refundacji ze środków publicznych wynosi [REDACTED]

[REDACTED] W niektórych krajach finansowanie leku [REDACTED]

[REDACTED] Oceniany produkt jest refundowany w [REDACTED] na 9 krajów o zbliżonym do Polski PKB. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Somavert (pegwisomant), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawk, EAN 5909990006281 i 15 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawk, EAN 5909990006298 w ramach programu lekowego: „Leczenie akromegalii pegwisomantem ICD-10: E22.0)”. Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianych leków oraz przedstawił RSS.

Produkt leczniczy Somavert w leczeniu pacjentów z akromegalią był dwukrotnie oceniany w Agencji. W 2011 rekomendowano jego usunięcie z chemioterapii niestandardowej a w 2018 r. zaopiniowano pozytywnie jego refundację w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Problem zdrowotny

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH), którego najczęstszą przyczyną jest guz przysadki. Skutkiem tego są zmiany wyglądu zewnętrznego z powiększeniem twarzoczaszki, rąk i stóp, rozrostem tkanek miękkich, kości i narządów wewnętrznych oraz wielu powikłań układowych (głównie sercowo-naczyniowych), które prowadzą do pogorszenia jakości życia i odpowiadają za zwiększoną śmiertelność u chorych nieleczonych.

Chorobowość akromegalii waha się od 40-50 do 70 przypadków na milion (dane mogą być zaniżone), zaś zapadalność wynosi 3-5/mln w skali roku (zarówno w Polsce, jak i na świecie), z jednakową częstością u obu płci. Szczyt rozpoznań przypada na 40-50 rok życia. Szacuje się, że w Polsce na akromegalię choruje ok 2000 osób.

Nieleczone osoby z akromegalią mają krótszą przewidywaną długość życia średnio o 10 lat, zaś śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i nowotworów jest u nich od 2 do 4 razy większa niż w populacji ogólnej.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wybrał długo działające analogi somatostatyny (lanreotyd, oktreatyd) w wysokich dawkach, a w ramach uzupełnień uwzględnił także pasyreotyd. Są to technologie aktualnie refundowane w leczeniu pacjentów z akromegalią oraz stosowane i najskuteczniejsze, zgodnie z opiniami polskich ekspertów klinicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa PEG w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których leczenie dostępnymi analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

Do analizy włączono 1 badanie obserwacyjne Zgliczyński 2007, w którym porównywano terapię pegwisomantu z oktreatydem LAR (10 pacjentów, 12 tygodni obserwacji) oraz 2 badania randomizowane, które ze względu na istniejące różnice między nimi umożliwiały jedynie zestawienie wyników pegwisomantu z pasyreotydem: badanie Trainer 2000, (PEG stosowany w różnych dawkach vs placebo) i badanie PAOLA (pasyreotyd podawany w różnych dawkach vs analogi somatostatyny:oktreatyd lub lanreotyd).

Najważniejszymi ograniczeniami analizy są: brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z analogami somatostatyny, dostępność wyników uzyskanych w szerszej populacji niż wnioskowana oraz przy zastosowaniu nie w pełni zgodnego dawkowania z tym określonym w programie (np. pomijanie dawki nasycającej, inne zakresy dawkowania). Ponadto, pacjenci byli włączani lub przełączani pomiędzy kilkoma badaniami, co może prowadzić do dublowania wyników.

W badaniu Zgliczyński 2007 nie uzyskano normalizacji IGF-1 u żadnego pacjenta stosującego PEG (nie wskazano informacji dotyczącej normalizacji IGF-1 w grupie OKT-LAR). Zaobserwowano istotną statystycznie redukcję stężenia IGF-1 w grupie PEG w porównaniu do OKT-LAR. Nie wykazano różnic znamienych statystycznie między porównywanymi terapiami w ocenie objawów klinicznych.

W ramach zestawienia wyników z badań Trainer 2000 i PAOLA wykazano, iż normalizację IGF-1 w grupie PEG w zależności od stosowanej dawki (10 mg, 15 mg, 20 mg) uzyskało odpowiednio: 18%, 62% i 78% pacjentów po 12 tyg. leczenia, natomiast w grupie PAS, w zależności od dawki (40 mg, 60 mg), odpowiednio: 25% i 26% pacjentów po 24 tyg. leczenia. Pacjenci stosujący PEG w dawkach 15 mg lub 20 mg (zarówno populacja ogólna) osiągnęli większą procentową zmianę (zmniejszenie) stężenia IGF-1 niż pacjenci stosujący PAS (w obu dawkach). Pegwisomant nie wpływa na poziom GH oraz zmniejszenie guza przysadki. Natomiast PAS zmniejszyła poziom GH < 2,5 µg/l u 35-43% pacjentów,

< 1 µg/l u 12-19% pacjentów w zależności od dawki (40 lub 60 mg) po 24 tyg. terapii. Obserwowano także > 25% redukcję guza przysadki u 19-11% pacjentów w zależności od dawki (40 lub 60 mg).

Dodatkowo, do analizy wnioskodawcy włączono 6 jednoramiennych badań obserwacyjnych i 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną, z których do dalszych prac włączono wyłącznie ramiona, w których stosowano pegwisomant w monoterapii. Jakość życia oceniano w jednym badaniu – wykazano, iż po 12 miesięcznym okresie obserwacji istotną statystycznie poprawę jakości życia (całkowity wynik kwestionariusza PASQ) w porównaniu do stanu wyjściowego. We wszystkich badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy wnioskodawcy terapia PEG prowadziła do obniżenia stężenia IGF-1 w surowicy. W 3. i 6. miesięcznym oraz 5. letnim okresie obserwacji zmiany IGF-1 względem wartości początkowych były istotne statystycznie. Wykazano, iż w 6. miesiącu obserwacji normalizację IGF-1 uzyskało od 54% do 59% pacjentów, w 12-miesięcznym okresie obserwacji: od 61 do 68%, a w najdłuższym okresie obserwacji (7 lat): 71% pacjentów stosujących PEG.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Zgliczyński 2007 (porównanie PEG vs. OKT-LAR), w analizowanym okresie obserwacji, w żadnej grupie nie zanotowano poważnych objawów niepożądanych ani istotnej nietolerancji miejscowej. W obu porównywanych grupach raportowano występowanie objawów niepożądanych ogółem, odpowiednio: PEG: u 20% pacjentów i OKT-LAR: u 60% (różnice nieistotne statystycznie).

W ramach porównania dokonanego na podstawie badań Trainer 2000 i PAOLA w obu zestawionych grupach (PEG vs. PAS) odnotowano zbliżoną częstość utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) stwierdzono łącznie u jednego pacjenta z grup PEG, natomiast w grupach PAS SAEs stwierdzono łącznie u 8 pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę, na różne okresy obserwacji w obu badaniach.

W badaniach jednoramiennych / ramionach PEG, w 2 badaniach wskazano odsetki zgonów wśród pacjentów leczonych PEG (2% i 4%), jednak autorzy tych badań nie stwierdzili związku zgonów z zastosowanym leczeniem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniach były bóle głowy, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zdarzenia niepożądane związane z wątrobą, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Somavert (PEG) w leczeniu dorosłych chorych z akromegalią, którzy nie odpowiedzieli na leczenie operacyjne i/lub radioterapię oraz u których leczenie SSA nie spowodowało kontroli biochemicznej choroby, w ramach przedmiotowego programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej, w 20-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że wnioskowana technologia lekowa w porównaniu do SSA (oktreotydu i lanreotydu) jest technologią nieopłacalną bez względu na zastosowanie RSS. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] PLN/QALY ([redacted] PLN/QALY z RSS) z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN/QALY ([redacted] PLN/QALY z RSS) z perspektywy wspólnej. Przeprowadzona analiza wrażliwości nie zmieniała wnioskowana z analizy podstawowej.

Według oszacowań analityków Agencji PEG przy [redacted] kosztach uzyskuje się większe QALY w odniesieniu do PAS (odpowiednio [redacted] dla 12 QALY i 1,30 mln PLN dla 11 QALY), trzeba mieć jednak na uwadze różnice w sposobach przygotowania tych analiz.

Najważniejszymi ograniczeniami niniejszej analizy były niepewne dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia, co skutkowało przyjęciem pewnych założeń, a co za tym idzie wpływało na niepewność wyników. Należy podkreślić, że wnioskodawca nie odnalazł badań RCT porównujących wnioskowaną technologię z refundowanymi komparatorami. Brak wysokiej jakości danych dla PEG, w tym danych długoterminowych i specyficznych dla wnioskowanej populacji jest istotnym ograniczeniem. Należy również zwrócić uwagę na niepewność związana z zużyciem PEG, co może zwiększyć koszty terapii, a co za tym idzie powodować wzrost ICUR. W związku z powyższymi wynikami przedstawione przez wnioskodawcę należy traktować z ostrożnością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy była ocena konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce w związku z objęciem refundacją PEG (Somavert 10 i 15 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w ramach ocenianego programu lekowego.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjent). Uwzględniono 3 letni horyzont czasowy obejmujący lata 2019-2021.

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej, która przejmie rynek aktualnie stosowanych SSA (lanreotydu, oktreotydu) w wysokich dawkach, będzie związane z dodatkowymi kosztami z obu analizowanych perspektyw. Wydatki z perspektywy NFZ wyniosą: [redacted]

Wydatki z perspektywy wspólnej wyniosą: [redacted] w kolejnych trzech latach analizy. Analiza wariantów skrajnych wykazała, że w zależności od uwzględnionej populacji docelowej wydatki z obu perspektyw mogą się [redacted] w porównaniu do wariantu podstawowego.

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności dotyczącej zużycia PEG, liczby pacjentów z populacji docelowej i tempa przejmowania rynku SSA, które mogą wpłynąć na rzeczywiste wydatki płatników. Ze względu na brak wystarczających danych, wnioskodawca nie uwzględnił w swojej analizie pasyreotydu (który wszedł do refundacji po dacie złożenia przedmiotowego wniosku). Mimo to wydaje się, że biorąc pod uwagę ceny pasyreotydu i PEG, objęcie refundacją wnioskowanej technologii (podział przyszłego rynku głównie między te dwie technologie) będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się, by w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego doprecyzować definicję kontroli biochemicznej. W projekcie programu jest ona określona jako normalizacja IGF-1 i GH, natomiast polskie i europejskie wytyczne kliniczne (PTE 2014 i ES 2014) definiują ją jako normalizację stężenia IGF-1 dla wieku i płci oraz GH < 1 µg/l.

Ekspertki kliniczni, ankietowani przez Agencję, proponują:

- uwzględnienie możliwości kwalifikowania chorych do programu lekowego pasyreotydem (jednak nie wskazano na którym etapie),
- w części dotyczącej kryteriów wyłączenia zmianę na „uciska skrzyżowania nerwów wzrokowych przez guz powodujący zaburzenia pola widzenia” (rezygnacja ze słowa istotne) oraz „niewyrównana niedoczynność kory nadnerczy i tarczycy – adekwatne leczenie substytucyjne jest możliwe”,
- doszczegółowienie w badaniach przy kwalifikacji do leczenia, że ocena hormonalna u osób bez cukrzycy powinna obejmować ocenę GH w OGTT,
- doprecyzowanie w części dotyczącej specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku, by pacjenci zgłaszali się do lekarza tylko w przypadku nasilenia lub zwiększenia częstotliwości bólów głowy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono rekomendacje wydane przez 5 agencji HTA. 4 z nich (szkocka, walijska, australijska, francuska w 2015 lub 2017 r.⁵) rekomendowały finansowanie ze środków publicznych PEG w populacji pacjentów z akromegalią po niepowodzeniu leczenia operacyjnego i/lub radioterapii oraz SSA (3 agencje) bądź też po niepowodzeniu leczenia SSA (1 agencja). Przy czym 2 agencje uzależniły rekomendację od dostępności instrumentu podziału ryzyka lub obniżenia ceny PEG. W rekomendacjach tych powoływano się głównie na skuteczność PEG oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów. Kanadyjska agencja w 2006 r. nie rekomendowała finansowania PEG ze środków publicznych, ze względu na dostępność tylko krótkookresowych dowodów naukowych oraz z powodu niepewnej analizy ekonomicznej.

Uwagi dodatkowe

W analizie wnioskodawcy SSA (rozumiane jako lanreotyd lub oktreotyd) nieprawidłowo utożsamiono z technologią o skuteczności placebo. Takie podejście zakłada, że pacjenci będą otrzymywać leczenie, które nie będzie generować żadnego efektu klinicznego, a jedynie koszty. Do ocenianego programu lekowego mogą zostać włączeni pacjenci w przypadku nieosiągnięcia kontroli biochemicznej na leczenie SSA. Tym samym kontynuowanie tego leczenia będzie indukować jakąś korzyść, np. częściową odpowiedź (zmniejszenia IGF-1, GH, bądź objętości guza). W związku z czym w analizach farmakoekonomicznych wnioskodawcy zaniżono efekt zdrowotny komparatora.

⁵ Podano rok wydania najaktualniejszych rekomendacji.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
„Analiza ekonomiczna nie zawiera badań randomizowanych dowodzących wyższości pegwisomantu nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (art. 13 ust. 2 ustawy o refundacji) i w związku z powyższym analiza ekonomiczna nie zawiera [...] kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt b (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).”	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił kalkulacji ceny zbytu netto. Uznał, że nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej przyjmując założenie, że kontynuacja SSA jest technologią o skuteczności placebo i wskazując fakt, iż przedłożone analizy zawierają badania RCT dowodzące o wyższości PEG nad placebo.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy.

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy.

Analiza kliniczna: Populacja w badaniach klinicznych nie w pełni odpowiada populacji docelowej z wniosku – nie wszyscy pacjenci włączani do badań byli wcześniej leczeni chirurgicznie, w 3 badaniach nie wskazano na jakie analogi somatostatyny pacjenci byli oporni lub wykazywali nietolerancję, w 2 badaniach nie dostosowywano dawki pegwisomantu, w 5 badaniach nie zastosowano dawki nasycającej, a w jednym nie podano informacji na ten temat.

W analizie nie określono stopnia i przyczyn heterogeniczności wyników badań użytych do metaanalizy.

Analiza ekonomiczna: Brak możliwości pełnej weryfikacji modelu. Przedłożony model uniemożliwił jego weryfikację w zakresie przeprowadzonej analizy probabilistycznej. Zarówno w pierwotnej wersji, jak i zaktualizowanej (przekazanej wraz z odpowiedzią wnioskodawcy na wymagania minimalne), model nie generuje wyników spójnych z tymi przedstawionymi w AE wnioskodawcy i uzupełnieniach do minimalnych wymagań.

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Basavilbaso 2010	Basavilbaso García N, Guitelman M, Nagelberg A et al. Experience from the Argentine Pegvisomant Observational Study: preliminary data. <i>Front Horm Res.</i> 2010;38:42-9
Berg 2010	Berg C, Petersenn S, Lahner H et al.; Investigative Group of the Heinz Nixdorf Recall Study and the German Pegvisomant Observational Study Board and Investigators. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2010 Aug;95(8):3648-56
Bianchi 2013	Bianchi A, Valentini F, Iuorio R et al. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes. <i>J Exp Clin Cancer Res.</i> 2013 Jun 21; 32:40.
Bronstein 2016	Bronstein MD, et al., Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study, <i>BMC Endocrine Disorders</i> (2016) 16:16
Buhk 2010	Buhk JH, Jung S, Psychogios MN et al. Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2010 Feb;95(2):552-8
Colao 2015	Colao AM., Pasireotide long-acting release maintains biochemical control in patients with acromegaly: results from the extension of randomised, Phase III, PAOLA study, <i>Endocrine Abstracts</i> (2015) 37 EP810 DOI:10.1530/endoabs.37.EP810
Connock 2007	Connock M, Adi Y, Bayliss S, Moore D. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration. Department of Public Health and Epidemiology. The University of Birmingham 2007. Report number 64
Freda 2015	Freda PU, et al., Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from a study, <i>Endocr Pract.</i> 2015 March ; 21(3): 264–274
Gadelha 2014	Gadelha MR., Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial, <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2014 Nov;2(11):875-84. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70169-X. Epub 2014 Sep 24.
Gadelha 2015	Gadelha MR., Management of pasireotide-induced hyperglycaemia with proactive monitoring and early intervention: key learnings from the phase III, 24-week PAOLA study, <i>Endocrine Abstracts</i> (2015) 37 GP19.09 DOI:10.1530/endoabs.37.GP.19.09
Gadelha 2017	Gadelha MR, et al., Long-Acting Pasireotide Provides Clinical Benefit in Patients with Acromegaly: Results from a 30-Month Analysis of the Phase 3 Paola Study, 2017, presentation no. SUN 432
Marazuela 2009	Marazuela M, Lucas T, Alvarez-Escolá C et. Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2009 Apr;160(4):535-42
Marazuela 2011	Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD, Lucas T, Alvarez-Escolá C, Manzanares R, Cameselle-Teijeiro J, Luque-Ramirez M, Luque RM, Fernandez-Rodriguez E, Castaño JP, Bernabeu I. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2011 Feb;96(2):E251-9
Moore 2009	Moore DJ, Adi Y, Connock MJ, Bayliss S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation. <i>BMC Endocr Disord.</i> 2009 Oct 8;9:20
Sievers 2010	Sievers C, Brübach K, Saller B et al.; German Pegvisomant Investigators. Change of symptoms and perceived health in acromegalic patients on pegvisomant therapy: a retrospective cohort study within the German Pegvisomant Observational Study (GPOS). <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2010 Jul;73(1):89-94
Strasburger 2018	Strasburger CJ, Mattsson AF, Wilton P, Aydin F, Hey-Hadavi J, Biller BMK. Increasing Frequency of Combination Medical Therapy in the Treatment of Acromegaly with the GH Receptor Antagonist Pegvisomant. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2018; 178, 321–329
Trainer 2000	Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. <i>N Engl J Med.</i> 2000 Apr 20;342(16):1171-7
van der Lely 2001	van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. <i>Lancet.</i> 2001 Nov 24;358(9295):1754-9
Zgliczyński 2007	Zgliczyński W, Zdunowski P. Pegvisomant—growth hormone receptor antagonist in the treatment of acromegaly. <i>Endokrynol Pol.</i> 2007 Sep-Oct;58(5):408-16

Rekomendacje kliniczne i finansowe

PTE 2014	Bolanowski M., Akromegalia — nowe spojrzenie na pacjenta. Polskie propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii w świetle aktualnych doniesień, Endokrynologia Polska Tom/Volume 65; Zeszyt edukacyjny I/Education supplement I/2014
ES 2014	Katznelson L., Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab, November 2014, 99(11):3933–3951
ACG 2014	Giustina A., A consensus on the medical treatment of acromegaly, Nat. Rev. Endocrinol. 10, 243–248 (2014)
AACE 2011	Katznelson L., American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly – 2011 Update, Endocr Pract. 2011 Jul-Aug;17 Suppl 4:1-44
SEEN 2013	Cordido F., Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly, Endocrinol Nutr.2013;60(8):457.e1---457.e15
FES FPC 2009	Chanson P., French consensus on the management of acromegaly, Annales d'Endocrinologie 70 (2009) 92–106
ELA 2009	Barkan A., et al., Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. Pituitary (2010) 13:168–175
Prescrire 2015	Pasireotide (SIGNIFOR) in acromegaly. After treatment failure: better than pegvisomant, Prescrire Int. 2016 Feb;25(168):38-9,
Prescrire 2005	Pegvisomant. A last resort in acromegaly. Prescrire International February 2005/volume 14 No 75, Translated from Rev Prescrire July-August 2004; 24 (252): 491-1/491-4
SMC 2017	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pegvisomant-somavert-2ndresubmission-15805/
SMC 2005	The Scottish Medicines Consortium (SMC) advice: pegvisomant 10mg, 15mg, 20mg powder and solvent for injection, (Somavert) No. (158/05)
AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Recommendation – 2417: Pegvisomant (Somavert) 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg and 30 mg powder and solvent for solution for injection. November 2017.
PBAC 2016	Public Summary Document: pegvisomant, Powder for injection 10 mg, powder for injection 15 mg, powder for injection 20 mg, Somavert, Pfizer Australia Pty Ltd., November 2016 PBAC Meeting
HAS 2015	Transparency Committee Opinion, SOMAVERT 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable B/30 (CIP : 34009 300 238 6 0), SOMAVERT 30 mg, poudre et solvant pour solution injectable B/30 (CIP : 34009 300 238 7 7), 2015
HAS 2014	Transparency Committee Opinion, SOMAVERT 10 mg, powder and solvent for solution for injection B/30 (CIP: 34009 360 783 7 6), SOMAVERT 15 mg, powder and solvent for solution for injection B/30 (CIP: 34009 360 784 3 7), SOMAVERT 20 mg, powder and solvent for solution for injection B/30 (CIP: 34009 361 181 0 2), B/1 (CIP: 34009 362 250 6 0), 2014
HAS 2013	Transparency Committee Opinion, SOMAVERT 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable B/30 (CIP : 360 783.7), SOMAVERT 15 mg, poudre et solvant pour solution injectable B/30 (CIP : 360 784.3), SOMAVERT 20 mg, poudre et solvant pour solution injectable B/30 (CIP : 361 181.0), B/1 (CIP : 362 250.6), 2013
HAS 2010	Transparency Committee Opinion, SOMAVERT 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable B/30 (CIP : 360 783.7), SOMAVERT 15 mg, poudre et solvant pour solution injectable B/30 (CIP : 360 784.3), SOMAVERT 20 mg, poudre et solvant pour solution injectable B/30 (CIP : 361 181.0), B/1 (CIP : 362 250.6), 2010
HAS 2004	Avis de la Commission, Somavert 10 mg poudre et solvant pour solution injectable – boîte de 30, Somavert 15 mg poudre et solvant pour solution injectable – boîte de 30, Somavert 20 mg poudre et solvant pour solution injectable – boîte de 1 et Boîte de 30, 2004
CADATH 2006	Final recommendation on reconsideration reasons for recommendation PEGVISOMANT (Somavert – Pfizer Canada Inc.), CEDAC 2006

Pozostałe publikacje

AWTTC 2017	All Wales Therapeutics & Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Pegvisomant (Somavert) 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg and 30 mg powder and solvent for solution for injection. Reference number: 3545. October 2017.
AWA Signifor	Wniosek o objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pasyreotydem”, Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.28.2017, http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5062-090-2017-zlc

Bolanowski 2006	Bolanowski M1, Zatonska K, Kaluzny M, Zielinski G, Bednarek-Tupikowska G, Bohdanowicz-Pawlak A, Daroszewski J, Szymczak J, Podgorski JK. A follow-up of 130 patients with acromegaly in a single centre. <i>Neuro Endocrinol Lett.</i> 2006 Dec;27(6):828-32
Bolanowski 2014	Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W, i in., Akromegalia — nowe spojrzenie na pacjenta. Polskie propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii w świetle aktualnych doniesień, <i>Endokrynologia Polska</i> 2014, vol. 65 (4), s. 326-331.
ChPL Somavert	Charakterystyka Produktu Leczniczego Somavert (pegwisomant)
ChPL Sandostatin LAR	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin LAR (oktreotyd)
ChPL Somatuline Autogel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline Autogel (lanreotyd)
EMA 2004	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000409/human_med_001057.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
EMA 2016 prezentacje	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000409/human_med_001057.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Fuss-Chmielewska 2014	Fuss-Chmielewska J, et al., Biochemiczna ocena skuteczności leczenia pacjentów z akromegalią, <i>Folia Medica Lodziensia</i> , 2014, 41/2:181-194
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M, EQ-5D-5L Polish population norms, <i>Arch Med Sci</i> , DOI: 10.5114/aoms.2015.52126
Holdaway 2004	Holdaway MI, Rajasoorya RC, Gamble GD, Factors Influencing Mortality in Acromegaly, 2004, <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> 89 (2): 667 – 674.
Holdaway 2008	Holdaway MI, et al., A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly, <i>European Journal of Endocrinology</i> (2008) 159 89–95
Krzentowska-Korek 2011	Krzentowska-Korek A, et al., Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly, <i>Pituitary</i> (2011) 14:157–162
Matyjaszek-Matuszek 2018	Matyjaszek-Matuszek B., et al., Prevalence of neoplasms in patients with acromegaly – the need for a national registry, <i>Ann Agric Environ Med.</i> 2018
Melmed 2001	Melmed S., CLINICAL PERSPECTIVE Acromegaly and Cancer: Not a Problem? <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> , Vol. 86, No. 7, 2001
Levrentaki 2017	Lavrentaki A, Epidemiology of acromegaly: review of population studies, <i>Pituitary</i> (2017) 20:4–9
OAOTMiT 2018	Opinia AOTMiT nr 29/2018 z dnia 02.08.2018 r.
Obwieszczenie MZ z 21.12.2017	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2018 r.
Obwieszczenie MZ z 26.02.2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2018 r.
Obwieszczenie MZ z 29.06.2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.
ORP 2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 196/2018 z dnia 30.07.2018 r.
RPAOTM 2011	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 4/2011 z dnia 21.02.2011 r.
SRK 2011	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/2011 z dnia 21.02.2011 r.
Szczeklik 2016	Gajewski P (red.), <i>Interna Szczeklika 2016</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2016 s. 1247-1251
Zgliczyński 2011	Zgliczyński W (red.), <i>Wielka Interna Endokrynologia cz. I</i> , Medical Tribune Polska, Warszawa 2011 s. 74-79
Zieliński 2004	Zieliński G. Skuteczność leczenia gruczolaków przysadki mózgowej przebiegających z objawami akromegalii. <i>Endokrynologia Polska.</i> 2004;c; 55(1):4–11.

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego, Pegwisomant (Somavert) w leczeniu akromegalii, [REDACTED], 23.07.2018;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej, Pegwisomant (Somavert) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, [REDACTED] 23.07.2018;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna, Pegwisomant (Somavert) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, [REDACTED] 15.02.2018;
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet, Pegwisomant (Somavert) w leczeniu akromegalii,, [REDACTED] 15.02.2018;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna, Somavert, 10 oraz 15 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, [REDACTED] 15.02.2018.
- Zał. 6. Załącznik do uzupełnienia do raportu HTA, Pegwisomant (Somavert) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, [REDACTED] 25.07.2018;
- Zał. 7. Uzupełnienie do raportu HTA, Pegwisomant (Somavert, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 i 15 mg) w leczeniu akromegalii – odpowiedź na pismo OT.4331.16.2018.JM.ALW.KMu.2.