



## Rekomendacja nr 82/2018

z dnia 10 września 2018 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Somavert (pegwisomant) w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10: E22.0)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10: E22.0)”, pod warunkiem pogłębienia instrumentu podziału ryzyka.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji uważa objęcie refundacją omawianej interwencji za zasadne we wnioskowanym brzmieniu programu lekowego, jednak pod warunkiem pogłębienia instrumentu podziału ryzyka w taki sposób, aby technologia lekowa była efektywna kosztowo.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań wysokiej jakości bezpośrednio porównujących pegwisomant z analogami somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd, pasyreotyd), które zostały uznane za komparator. Jedynym badaniem porównującym bezpośrednio pegwisomant z terapią oktreotydem LAR, jest badanie Zgliczyński 2007, które jest badaniem obserwacyjnym, z mało liczną grupą badawczą oraz krótkim okresem obserwacji.

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

Wykonano również zestawienie wyników z 2 badań randomizowanych (Trainer 2000 i PAOLA), gdzie stosowano PEG vs placebo (PLC) oraz pasyreotyd (PAS) vs oktreotyd (OKT) lub lanreotyd (LAN). Ze względu na brak wspólnego komparatora, nie było możliwości wykonania



porównania pośredniego. Warto również dodać, że analizowane populacje są szersze niż wnioskowana, a stosowane dawki pegwisomantu, różnią się od tych określonych w programie lekowym.

W ramach zestawienia wyników z badań Trainer 2000 i PAOLA wykazano, iż normalizację IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu) 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.

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 PEG w monoterapii. Jakość życia oceniano w jednym badaniu – wykazano, iż po 12 miesięcznym okresie obserwacji istotną statystycznie poprawę jakości życia w porównaniu do stanu wyjściowego. We wszystkich badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy wnioskodawcy terapia PEG prowadziła do obniżenia stężenia IGF-1 w surowicy.

W ramach bezpieczeństwa, w badaniu Zgliczyński 2007 w trakcie 12 tygodniowej obserwacji, w żadnej grupie nie zanotowano poważnych objawów niepożądanych ani istotnej nietolerancji miejscowej.

W ramach zestawienia wyniku 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.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że wnioskowana technologia lekowa w porównaniu do SSA (oktreotydu i lanreotydu) jest technologią nieopłacalną bez względu na zastosowanie RSS, zaś prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej przy zaproponowanych warunkach finansowych jest równe zero.

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej, która przejmie rynek uwzględnionych w analizie SSA w wysokich dawkach, będzie związane z dodatkowymi kosztami z obu analizowanych perspektyw rzędu [redacted].

Cztery z pięciu odnalezionych rekomendacji refundacyjnych pozytywnie odniosła się do finansowania 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. 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.

Należy mieć na uwadze, że mechanizm działania PEG pozwala na obniżenie poziomu stężenia IGF-1, jednak jest to jedynie surogatowy punkt końcowy. Mimo to, jest to terapia, która miałaby być zastosowana po niepowodzeniu lub braku możliwości zastosowania innych dostępnych technologii medycznych, co uzasadnia jej ewentualne finansowanie, po uwzględnieniu pogłębionego instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Somavert (pegwisomant), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawek, EAN 5909990006281 oraz Somavert (pegwisomant), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawek, EAN 5909990006298. Wnioskowana cena zbytu netto wynosi:

- dla dawki 10 mg – ██████ zł;
- dla dawki 15 mg – ██████ zł.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH, ang. growth hormone), spowodowanym najczęściej guzem przysadki. Skutkiem tego są zmiany wyglądu zewnętrznego oraz wiele powikłań układowych (głównie sercowo-naczyniowych) prowadzących do pogorszenia jakości życia.

Częstość występowania akromegalii waha się od 50 do 70 przypadków na milion. Zachorowalność wynosi 4/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. W Polsce chorych na akromegalię jest około 2000 osób.

Umieralność osób z akromegalią jest około 2-2,5 razy 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.

Głównym celem leczenia jest normalizacja stężenia hormonu wzrostu (GH, ang. growth hormone) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, ang. insulin-like growth factor), a następnie usunięcie lub zmniejszenie guza przysadki.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29.06.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych na receptę w aptece (poziom odpłatności – ryczałt):
  - lanreotyd, oktreotyd – we wskazaniu akromegalia;
  - bromokryptyna – w akromegalii jako lek wspomagający lub w specjalnych przypadkach, jako lek alternatywny dla zabiegu chirurgicznego lub radioterapii;
- w ramach programu lekowego „leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E.22.0):

- pasyreotyd – u dorosłych pacjentów z akromegalią po niepowodzeniu leczenia operacyjnego lub w sytuacji, gdy nie są do niego kwalifikowani oraz po  $\geq 6$ -miesięcznej terapii analogami somatostatyny I generacji w wysokich dawkach.

W analizach wnioskodawcy, jako komparator zostały uwzględnione:

- analogi somatostatyny (SSA): długodziałający lanreotyd (LAN) i oktreotyd (OKT) w wysokich dawkach;
- placebo;
- pasyreotyd.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Wnioskowany produkt leczniczy Somavert zawiera substancję leczniczą pegwisomant (PEG) w dawce 10 mg lub 15 mg w postaci proszku, do którego dołączony jest rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. W opakowaniach obu produktów znajduje się 30 fiolek oraz ampułkostrzykawkę. Produkt jest podawany podskórnie.

Pegwisomant (PEG) jest analogiem ludzkiego GH zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonistą receptora 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.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Somavert obejmują:

- Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny (SSA) nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

Wskazanie rejestracyjne pokrywa się z wnioskowanym w zakresie akromegalii.

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Analizę kliniczną wykonano w oparciu o następujące badania (do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono również przeglądy systematyczne Moore 2009/Cannock 2007, jednak ze względu na odnalezienie nowszych badań, w których populacja bardziej odpowiada wnioskowanej, nie zostały one opisane poniżej):

- badania RCT (randomizowane z grupą kontrolną, *ang. randomized controlled trial*):
  - Trainer 2000 – badanie podwójnie zaślepienie; celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PEG u pacjentów z akromegalią; okres obserwacji: 12 tygodni; liczba pacjentów: 112 ( grupa otrzymująca PEG 10 (dawka

- 10mg/d): 26 pacjentów, PEG 15 (dawka 15 mg/d): 26 pacjentów, PEG 20 (dawka 20 mg/d): 28 pacjentów lub placebo (PLC) – 32 pacjentów; ponadto pacjenci stosujący PEG w którejkolwiek dawce, otrzymywali na początku dawkę nasycającą (80 mg);
- PAOLA (publikacja Gadelha 2014) –wieloośrodkowe, III fazy z równoległymi grupami zaprojektowane w celu wykazania wyższości PAS nad SSA; okres obserwacji: 24 tygodnie; liczba pacjentów: 198 (grupa otrzymująca PAS 40 (dawka 40 mg): 65, grupa otrzymująca PAS 60(dawka 60 mg): 65, grupa otrzymująca inne SSA (lanreotyd lub oktreotyd): 68); badanie włączone jako uzupełniające do analizy klinicznej wnioskodawcy.
  - badania stanowiące przedłużone fazy badania RCT:
    - Van der Lely 2001 – prospektywne badanie typu open-label stanowiące przedłużoną fazę badania Trainer 2000; okres obserwacji: 6, 12 i 18 miesięcy (średni czas terapii PEG: 425 dni); początkowo podawano PEG w dawce 10 mg/d, a następnie dostosowywano do maksymalnie 40 mg/d; liczba pacjentów: 160;
    - Gadelha 2017, Gadelha 2015, Colao 2015 – badania stanowiące przedłużoną fazę badania PAOLA;
    - Bronstein 2016 – badanie stanowiące przedłużoną fazę badania Colao 2014 (badanie RCT, okres obserwacji 12 miesięcy), uwzględniono część pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie terapią OKT LAR.
  - badania obserwacyjne z grupą kontrolną:
    - Zgliczyński2007 – jednoośrodkowe, kohortowe; celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa PEG u pacjentów z czynną akromegalią po niedoszczętej operacji gruczolaka przysadki i nieskutecznym leczeniu SSA; okres obserwacji: 12 tygodni – monoterapia PEG; liczba pacjentów: 5 pacjentów – grupa otrzymująca PEG a następnie PEG + SSA (okres nie uwzględniony w analizie wnioskodawcy); 5 pacjentów – grupa otrzymująca oktreotyd o przedłużonym działaniu (OKT LAR);
    - ACROSTUDY (Strasburger 2018, Freda 2015) – wieloośrodkowe badanie oparte na danych z rejestru; analizowano grupy pacjentów chorych na akromegalię przyjmujących: PEG w monoterapii (1128 pacjentów - grupa PEG-mono), długodziałające SSA w połączeniu z PEG ( 768 pacjentów - SSA+PEG,; do tej grupy włączano również pacjentów którzy otrzymywali jednocześnie SSA oraz DA i PEG) oraz antagonistów dopaminy (DA) w połączeniu z PEG (123 pacjentów - DA+PEG); okres obserwacji: średni 5,4 lat (SD 2,7), pacjenci mogli być przerywani między interwencjami;
  - badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej:
    - Bianchi 2013 – wieloośrodkowe, retrospektywne, kohortowe; w badaniu oceniano leczenie PEG-mono lub w skojarzeniu z długodziałającymi SSA u pacjentów z akromegalią oporną na terapię SSA; okres obserwacji: 6 lat; liczba pacjentów: PEG-mono: 35, PEG+SSA: 27;
    - GPOS (Berg 2010, Sievers 2010) – wieloośrodkowe, retrospektywne, kohortowe (Berg 2010); w badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PEG u pacjentów z akromegalią; okres obserwacji: średnio 12 miesięcy; liczba pacjentów: PEG: 133 (Berg 2010) lub 131 (Sievers 2010);

- Marazuela 2011 – wieloośrodkowe, retrospektywne; w badaniu oceniano leczenie akromegalii PEG-mono w rzeczywistej praktyce klinicznej; okres obserwacji : średnio 29 miesięcy; liczba pacjentów: 75;
- Buhk 2010 – wieloośrodkowe, prospektywne; w badaniu oceniano wpływ stosowania PEG na objętość guza u pacjentów z akromegalią; czas obserwacji: 24 miesiące; liczba pacjentów: 61;
- Basavilbaso 2010 – wieloośrodkowe; badanie stworzone na podstawie rejestru; badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEG w codziennej praktyce u pacjentów z akromegalią po niepowodzeniu leczenia SSA lub analogami dopaminy; okres obserwacji: 6 miesięcy w odniesieniu do IGF-1 oraz 36 miesięcy w odniesieniu do oceny rozmiaru guza; liczba pacjentów: 28;
- Marazuela 2009 – wieloośrodkowe, retrospektywne; w badaniu oceniano leczenie PEG w rzeczywistej praktyce klinicznej; okres obserwacji: średnio 22,7; liczba pacjentów: 44;

#### Ocena jakości badań włączonych do przeglądu:

- Badania randomizowane zostały ocenione pod względem oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z wytycznymi Cochrane. W większości domen, ryzyko popełnienia błędu systematycznego było niskie w obu badaniach. Jednakże niejasne było ryzyko związane z utajeniem kodu randomizacji, ze względu na brak informacji na ten temat w badaniu Trainer 2000. Ponadto, w badaniu PAOLA ze względu na brak zaślepienia, ryzyko popełnienia błędu wykonania oraz detekcji, określono na wysokie.
- Badania kohortowe zostały ocenione w skali NOS (maksymalnie 10 gwiazdek): Bianchi 2017 – 7 gwiazdek; Zgliczyński 2017– 8 gwiazdek; Berg 2010 – 7 gwiazdek;
- Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostały ocenione w skali NICE (maksymalnie 8 punktów): Strasburger 2018 – 6 punktów, Freda 2015 – 8 punktów, Marazuela 2011 – 6 punktów, Basavilbaso 2010 – 4 punkty, Buhk 2010 – 8 punktów; Sievers 2010 – 6 punktów; van der Lely 2001 – 7 punktów, Marazuela 2009 – 6 punktów;
- przegląd systematyczny Moore 2009/Cannock 2007 oceniono w skali AMSTAR (11/11 pkt).

#### Kwestionariusze oceniające jakość życia:

- PASQ (ang. Patient Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire) – składa się z kilku domen, w których pacjent ocenia takie objawy jak: obrzęk tkanek miękkich, bóle stawów, bóle głowy, nadmierna potliwość, zmęczenie, parestezje. Im wyższy wynik skali, tym gorszy stan zdrowia pacjenta, a zatem zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę;
- SSSA (ang. Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly) - służy do oceny jakości życia u pacjentów z akromegalią; składa się z 5 podskal: obrzęk tkanek miękkich, bóle stawów, bóle głowy, nadmierna potliwość oraz zmęczenie. Obejmuje on punktację od 0 do 8 punktów. Maksymalny wynik jaki można uzyskać to 40 punktów, który wskazuje na poważne i upośledzające objawy choroby.

#### Skuteczność

##### Wyniki porównań PEG z OKT

##### Zgliczyński 2007

##### W ramach punktu końcowego, stężenie IGF-1:

- odnotowano istotnie statystycznie niższe stężenie IGF-1 po 12 tygodniach obserwacji w grupie stosującej PEG w porównaniu do stężenia IGF-1 w grupie stosującej OKT-LAR;

- nie odnotowano całkowitej normalizacji IGF-1 u żadnego pacjenta stosującego PEG;

Zakończenie terapii PEG, mimo stosowania OKT-LAR, spowodowało wzrost średniego stężenia IGF-1.

Odnotowano zmiany w zakresie objawów klinicznych:

- poprawa w zakresie objawów klinicznych po 12 tygodniach:
  - w grupie PEG:
    - zmniejszenie dolegliwości bólowych ze strony układu kostno-stawowego;
    - zmniejszenie bólu głowy;
    - zmniejszenie obrzmienia tkanek miękkich.
  - w grupie OKT-LAR:
    - zmniejszenie bólu głowy.
- poprawa w zakresie samopoczucia:
  - Odnotowano istotną statystycznie, ponad 13-krotnie wyższą szansę deklaracji pacjenta, że jego samopoczucie uległo zdecydowanej poprawie w grupie stosującej PEG (3 pacjentów), w porównaniu do grupy stosującej OKT-LAR (0 pacjentów): OR=13,08 (95% CI: 1,01; 170,31) (OR – and. Odds ratio, iloraz szans) – wynik jednak jest na granicy istotności statystycznej;
  - Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ramach deklaracji poprawy, braku zmian oraz pogorszenia samopoczucia;

#### Zestawienie wyników badań gdzie stosowano PEG oraz PAS

Trainer 2000

W ramach punktu końcowego, normalizacja stężenia IGF-1 odnotowano:

- normalizację stężenia w okresie obserwacji 12 tygodni w grupach:
  - PEG 10: 38% (10/26) wśród wszystkich pacjentów, natomiast [redacted];
  - PEG 15: 75% (18/26) wśród wszystkich pacjentów, natomiast [redacted];
  - PEG 20: 82% (23/28) wśród wszystkich pacjentów, natomiast [redacted].
- normalizację stężenia w przedłużonej fazie badania Trainer 2000 (van der Lely 2001) w okresie obserwacji co najmniej 12 miesięcy, odnotowano w grupie PEG u 97% (87/90) pacjentów.

W ramach punktu końcowego, zmiana stężenia IGF-1 odnotowano:

- zmianę stężenia IGF-1 w okresie obserwacji 12 tygodni w grupach:
  - PEG 10: -26,7% wśród wszystkich pacjentów, natomiast wśród [redacted];
  - PEG 15: -50,1% wśród wszystkich pacjentów, natomiast wśród [redacted];
  - PEG 20: -62,5% wśród wszystkich pacjentów, natomiast wśród [redacted].

W analizie nie oceniano punktów końcowych takich jak: poziom GH oraz zmniejszenie guza dla PEG, ponieważ zgodnie z ChPL Somavert, PEG nie wpływa na powyższe parametry.

## PAOLA

W ramach punktu końcowego, normalizacja stężenia IGF-1 odnotowano:

- normalizację stężenia w okresie obserwacji 24 tygodni w grupach:
  - PAS 40: 25% (16/65) pacjentów;
  - PAS 60: 26% (17/65) pacjentów.
- Normalizację stężenia w przedłużonych fazach badania PAOLA w okresach obserwacji:
  - 52 tygodnie (Gadelha 2015, Calao 2015):
    - PAS 40: 32,7% (16/49) pacjentów;
    - PAS 60: 37,8% (17/45) pacjentów.
  - 30 miesięcy (Gadelha 2017):
    - PAS 40: 31,6% (18/57) pacjentów;
    - PAS 60: 29,6% (16/54) pacjentów.

W ramach punktu końcowego, zmiana stężenia IGF-1 odnotowano:

- zmianę stężenia IGF-1 w okresie obserwacji 24 tygodni w grupach:
  - PAS 40: - 28,0 µg/l (95% CI: -37,1; -18,9);
  - PAS 60: - 38,6 µg/l (95% CI: -47,3; -29,9).

### Wyniki dla badań jednoramiennych lub samej grupy stosującej PEG

Normalizację stężenia IGF-1 analizowano w badaniach: ACROSTUDY, GPOS, Bianchi 2013, Marazuela 2011, Basavilbaso 2010, Buhk 2010, Marazuela 2009. We wszystkich badaniach odnotowywano normalizację stężenia w okresach obserwacji od 3 miesięcy do 7 lat.

W publikacji Strasburger 2018 odnotowano normalizację stężenia IGF-1:

- U 70,8% (85/120) pacjentów dla najdłuższego okresu obserwacji spośród badań, w których analizowano powyższy punkt końcowy – 7 lat;
- U 61,4% (366/596) pacjentów dla największej analizowanej populacji spośród badań, w których analizowano powyższy punkt końcowy (okres obserwacji – 12 miesięcy);

Zmianę stężenia IGF-1 analizowano w badaniach: GPOS, Bianchi 2013, Marazuela 2011, Basavilbaso 2010, Buhk 2010 i Marazuela 2009. Wyniki istotne statystycznie, dla powyższego punktu końcowego odnotowano w badaniach:

- Bassavilbaso 2010 w średnim 6-miesięcznym okresie obserwacji: średnia zmiana=-367,8 µg/l (-43,3%);
- Bianchi 2013 w średnim 5-letnim okresie obserwacji: średnia zmiana=-467 µg/l (-63,5%);

Również w odniesieniu zmiany IGF-1 wyrażanej jako krotność górnej granicy normy (GGN) lub SDS (ang. standard deviation score) we wszystkich badaniach terapia PEG prowadziła do obniżenia stężenia IGF-1:

- Krotność GGN:
  - Bassavilbaso 2010 w średnim 6-miesięcznym okresie obserwacji: średnia zmiana=-1,35 µg/l (-51,1%);
  - Berg 2010 w średnim 12-miesięcznym okresie obserwacji: średnia zmiana = -0,9 µg/l (-56,3%);



- Marazuela 2009 w średnim 18-miesięcznym okresie obserwacji: średnia zmiana = -1,35 µg/l (-60% ±19).
- Krotkość SDS:
  - Bianchi 2013 w średnim 5-letnim okresie obserwacji: średnia zmiana = -5,9 (-74,7%).

Jakość życia, jako punkt końcowy, oceniono w badaniu GPOS, w publikacji Sievers 2010. Po 12-miesięcznym okresie obserwacji odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia (całkowity wynik kwestionariusza PASQ) w porównaniu do stanu wyjściowego: różnica średnich zmian = -2,3 (SD=8,4). W odniesieniu do poszczególnych domen, istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych stwierdzono dla objawów: obrzęk tkanek miękkich, parestezje i osiągnięty stan zdrowia.

#### Bezpieczeństwo

#### Wyniki porównania PEG z PAS

##### Zgliczyński 2007

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 analog 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.

#### Porównanie z PAS

##### Badanie Trainer 2000 i PAOLA

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. W grupie PEG najczęstszymi AEs były biegunki i nudności (grupa PEG 20 mg), a w grupie PAS biegunki.

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%).

W badaniu Trainer 2000 nie oceniano punktów końcowych związanych z gospodarką węglowodanową. Natomiast 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 przeciwcukrzycowego 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).

#### Wyniki badań jednoramiennych / ramienia PEG

##### Zgony

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.

## Utrata pacjentów z badania

Odsetek utraty pacjentów ogółem, dla co najmniej rocznego okresu obserwacji wyniósł od 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 raportowano 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).

### Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

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.

### Zdarzenia i działania niepożądane ogółem

Największy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem zaraportowano 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.

### Poszczególne zdarzenia niepożądane

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).

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%).

### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Somavert działaniami niepożdanymi zgłaszanymi:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ) były: ból głowy, biegunka i bóle stawów.
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą zaburzenia: metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipoglikemia, zwiększenie masy ciała; psychiczne:

niezwykłe sny; układu nerwowego: senność, drżenie, zawroty głowy, niedoczulica; oka: bolesność gałki ocznej; serca: obrzęki obwodowe; naczyniowe: 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 z 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.

Na stronach URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) i FDA (Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)) nie odnaleziono żadnych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Somavert (pegwisomant) innych niż zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem wyników przedstawionych powyżej jest fakt, że nie odnaleziono dla wnioskowanej technologii wysokiej jakości badań porównujących ją z analogami somatostatyny (SSA). Jedyne badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PEG z OKT LAR (Zgliczyński 2007) jest badaniem obserwacyjnym, przeprowadzonym na małej grupie pacjentów i w krótkim okresie obserwacji. Dodatkowo przedstawione badania dotyczyły szerszej populacji pacjentów niż wskazana we wnioskowanym programie lekowym.

Ponadto na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- Skuteczność kontynuacji leczenia SSA utożsamiono z placebo, ze względu na uwzględnienie w analizach jedynie normalizację IGF-1, jako punkt końcowy. 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;

- Pacjenci byli włączani lub przełączani pomiędzy kilkoma badaniami, co może prowadzić do dublowania wyników.
- Kryteria selekcji badań do przeglądu wnioskodawcy były szersze niż zostało to określone w programie lekowym. 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 do wysokich dawek wcześniej stosowanych SSA oraz 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.

Dodatkowo na niepewność analizy klinicznej mają wpływ poniższe ograniczenia:

- Wśród osób leczonych pegwisomantem nie było możliwości oceny podstawowego celu leczenia akromegalii wskazywanego przez polskie wytyczne (PTE 2014), jakim jest normalizacja wydzielania GH, ponieważ 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;
- 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.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) wnioskodawca zobowiązuje się do

[redacted]

[redacted]

w okresie obowiązywania niniejszej decyzji, pod rygorem nałożenia kary administracyjnej, o której mowa w art. 51 ustawy o refundacji.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi*

na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę kosztów użyteczności (CUA, ang Cost-Utility Analysis). Dodatkowo, wnioskodawca wykonał analizę kosztów konsekwencji. Jako podstawowy komparator dla PEG we wnioskowanym wskazaniu, przyjęto analogi somatostatyny (LAN - lanreotyd i OKT – oktreotyd). Dodatkowo w uzupełnieniach analiz przedstawiono wyniki porównania wnioskowanej technologii z pasyreotydem (PAS). Analizę wykonano w 20-letnim horyzoncie czasowym dla porównania z lanreotydem i oktreotydem oraz 30-letni dla porównania z pasyreotydem. Zastosowano roczną długość cyklu (12 miesięcy). Analiza obejmowała perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną.

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie:

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

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) wynosi odpowiednio:

- z perspektywy NFZ: █████ zył bez RSS; █████ zył z RSS;
- Z perspektywy wspólnej: █████ zył bez RSS; █████ zył z RSS;

Powyższe wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pegwisomantu w miejsce kontynuacji leczenia analogami somatostatyny jest droższe o 1,19 mln PLN (1,10 mln PLN z RSS) lub o 1,14 mln PLN (1,05 mln PLN z RSS) odpowiednio z perspektywy NFZ lub wspólnej oraz skuteczniejsze o 1,7 QALY w 20-letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej istnieje █████ prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii PEG w porównaniu do SSA.

Progowa cena zbytu netto wyliczona na podstawie współczynników ICUR wynosi:

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

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania PEG z SSA w 20-letnim horyzoncie wskazują, że:

- leczenie pegwisomantem jest związane z uzyskaniem 10,75 QALY, natomiast koszt leczenia na jednego pacjenta wynosi:
  - z perspektywy NFZ [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS);
  - z perspektywy wspólnej: [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS).
- leczenie analogami somatostatyny jest związane z uzyskaniem 9,07 QALY, natomiast koszt leczenia na jednego pacjenta wynosi:
  - z obu perspektyw 878,90 tys. PLN.

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania PEG z PAS w 30-letnim horyzoncie wskazują, że:

- leczenie pegwisomantem jest związane z uzyskaniem 12,45 QALY, natomiast koszt leczenia na jednego pacjenta wynosi:
  - z perspektywy NFZ [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS);
  - z perspektywy wspólnej: [redacted] PLN ([redacted] PLN z RSS).
- Leczenie pasyreotydem związane jest z uzyskaniem 11,26 QALY, natomiast koszt leczenia na jednego pacjenta wynosi:
  - Z obu perspektyw 1,3 mln PLN

#### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ aspekty odnoszące się do analizy klinicznej, która stanowi podstawę analizy ekonomicznej, ale również:

- 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.
- 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.
- 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.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości stosowania PEG nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. W analizie uwzględniono RCT, w których porównano ocenianą technologię z placebo.

Urzędowa cena wnioskowanej technologii lekowej, przy której jej koszt w horyzoncie 30-letnim, nie jest wyższy od kosztu lanreotydu (komparator z najniższym CUR, wynoszącym 70 139), wynosi z perspektywy NFZ [redacted] PLN dla dawki 15 mg oraz [redacted] dla dawki 10 mg.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent). Lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta. Zgodnie z oszacowaniami w 1, 2 i 3 roku wnioskowaną technologię stosować będzie odpowiednio 216, 220 oraz 224 pacjentów.

W ramach szacowania kosztów uwzględniono:

- koszty technologii medycznych;
- koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacja, podanie leku, diagnostyka i monitorowanie);
- koszt monitorowania SSA.

Wyniki analizy wskazują, że wnioskowana interwencja spowoduje zwiększenie wydatków:

- z perspektywy NFZ:
  - bez uwzględnienia RSS: w 1 roku – [redacted] PLN; w 2 roku – [redacted] PLN; w 3 roku – [redacted] PLN.
  - uwzględniając RSS: w 1 roku – [redacted] PLN; w 2 roku – [redacted] PLN; w 3 roku – [redacted] PLN.
- z perspektywy wspólnej:
  - bez uwzględnienia RSS: w 1 roku – [redacted] PLN; w 2 roku – [redacted] PLN; w 3 roku – [redacted] PLN.

- o uwzględniając RSS: w 1 roku – [redacted] PLN; w 2 roku – [redacted] PLN; w 3 roku – [redacted] PLN.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki miała [redacted]

#### Ograniczenia analizy

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. Dodatkowo analiza nie będzie odzwierciedlać zmian jakie zjdą 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).

Ze względu na brak wystarczającej ilości danych w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono pasyreotydu.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na brak danych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność Somavertu, u populacji wskazanej w programie lekowym, zasadne wydaje się aby wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka, który spowodowałby efektywność kosztową wnioskowanej technologii.

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

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  $GH < 1 \mu\text{g/l}$ .

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.

Ekspertki kliniczni, ankietowani przez Agencję, proponują:

- 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 częstości bólów głowy.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*



*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów 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.

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.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych dotyczących sposobów postępowania w leczeniu akromegalii:

- PTE 2014 – Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (Polska);
- ES 2014 – The Endocrine Society (międzynarodowa);
- ACG 2014 – Acromegaly Consensus Group (międzynarodowa);
- AACE 2011 – American Association of Clinical Endocrinologists (Stany Zjednoczone);
- SSEN 2013 – Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (Hiszpania);
- French Endocrinology Society, French Pituitary Club 2009 (Francja);
- ELA 2009 – Panel ekspertów Ameryki Łacińskiej (Ameryka Łacińska);

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 należy 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.

Odnaleziono 5 (część z nich stanowi aktualizację wcześniej wydanych rekomendacji) rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do zastosowania wnioskowanej technologii:

- SMC 2017 – Scottish Medicines Consortium;
- AWMSG 2017 – All Wales Medicines Strategy Group;
- PBAC 2017 – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- CADTH 2006 – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- HAS 2015 – Haute Autorité de Santé.

4 rekomendacje (SMC 2017, AWMSG 2017, PBAC 2017, HAS 2015) 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.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.06.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.307.2018.11.PB oraz PLR.4600.305.2018.11.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Somavert (pegvisomant), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawk, EAN 5909990006281 oraz Somavert (pegvisomant), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawk, EAN 5909990006298 w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10: E22.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 84/2018 z dnia 3 września 2018 roku w sprawie oceny leku Somavert (pegvisomant) w ramach programu lekowego: „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10: E22.0)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2018 z dnia 3 września 2018 roku w sprawie oceny leku Somavert (pegvisomant) w ramach programu lekowego: „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10: E22.0)”.
2. Raport nr OT.4331.16.2018 Wniosek o objęcie refundacją leku Somavert (pegvisomant) w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10: E22.0)” Analiza weryfikacyjna.