



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 196/2018 z dnia 30 lipca 2018 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Somavert (pegwisomant) we wskazaniu: akromegalia i gigantyzm
przysadkowy (ICD-10: E22.0)

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 á 15 mg, we wskazaniu: akromegalia i gigantyzm przysadkowy (ICD-10: E22.0).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 28.06.2018 r., znak PLD.46434.1522.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 06.07.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Somavert (pegwisomant) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań á 15 mg we wskazaniu: akromegalia i gigantyzm przysadkowy (ICD-10: E22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Problem zdrowotny

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu, spowodowanym najczęściej guzem przysadki. Skutkiem tego są zmiany wyglądu zewnętrznego oraz wielu powikłań układowych (głównie sercowo-naczyniowych) prowadzących do pogorszenia jakości życia. Gigantyzm to nadmierny wzrost w efekcie działania nadmiaru hormonu wzrostu u dzieci i młodzieży, u których nie doszło jeszcze do zrośnięcia nasad kości długich z trzonami. Częstość występowania akromegalii waha się od 50 do 70 przypadków na milion, przy czym dane te mogą być zaniżone. 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.



Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, oceniana technologia lekowa prowadzi do poprawy stanu zdrowia, a także poprawia jakość życia.

Brak danych o konkretnym pacjencie, nie wiadomo, czy jest to pacjent dorosły czy dziecko, co zmienia znacznie proces decyzyjny w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), dla którego ma zostać zastosowana omawiana technologia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Dawkowanie również nie jest zgodne z ChPL.

We wniosku wskazano, że wyczerpano wszystkie dostępne sposoby leczenia, a dostęp do omawianej technologii lekowej jest, w oparciu o dane z piśmiennictwa oraz zdaniem ekspertów, najskuteczniejszą metodą terapii.

Aktualnie trwa proces oceny leku Somavert (pegvisomant), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg lub 15 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawkę, EAN 5909990006281 i 5909990006298 w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10: E22.0)”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy wniosku włączono 1 przegląd systematyczny Moore 2009, 4 badania RCT: Madsen 2011/Madsen 2012, Ghigo 2009, Trainer 2009 i Trainer 2000 oraz 2 duże badania obserwacyjne: ACROSTUDY i GAR dotyczące populacji pacjentów z akromegalią. Według autorów przeglądu Moore 2009, PEG (pegwisomant) jest wysoce skuteczny w poprawie poziomu IGF-1 (ang. insulin-like growth factor, insulinopodobny czynnik wzrostu 1). Obserwowano poprawę objawów choroby, ale brak jest dowodów naukowych na skuteczność długoterminową w tym aspekcie, jakość życia, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych i bezpieczeństwo. W badaniu Madsen 2011/Madsen 2012 (PEG+SA vs SA) wykazano, iż zmiany IGF-1, będącego surogatem istotnego punktu końcowego, w obu porównywanych grupach po 24. tyg. leczenia nie osiągnęły istotności statystycznej ($p=0,15$). Również w badaniu Trainer 2009 (PEG vs PEG+OCT vs OCT [oktreotydy]) różnica między ocenianymi grupami w odsetku pacjentów, którzy uzyskali normalizację IGF-1 nie była istotna statystycznie. Natomiast w badaniu Ghigo 2009 (PEG vs OCT) średnia redukcja IGF-1 w porównaniu do wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa wśród pacjentów leczonych PEG niż OCT, odpowiednio -53% (SD 26,3) vs -42% (SD 28,7); $p=0,04$ w 24. tyg. obserwacji i -55% (SD 32,9) vs -43% (SD 30,3); $p=0,04$ w 52. tyg. obserwacji. Jednakże różnice między grupami dotyczące odsetka pacjentów, którzy uzyskali normalizację nie osiągnęły istotności statystycznej. W badaniu Trainer 2000 (PEG w dawkach 10 mg/d, 15 mg/d i 20 mg/d vs placebo) średnie stężenie IGF-1 w surowicy istotnie statystycznie zmniejszyło się we wszystkich grupach

stosujących PEG w porównaniu z placebo ($p < 0,001$): zmiana względem wartości początkowych wyniosła dla placebo: $-4,0 \pm 16,8$ oraz dla PEG 10 mg/d: $-26,7 \pm 27,9$ ng/ml; PEG 15 mg/d: $-50,1 \pm 26,7$; PEG 20 mg/d: $-62,5 \pm 21,3$.

We wszystkich badaniach RCT u pacjentów stosujących PEG stwierdzono wzrost poziomu GH (ang. growth hormone, hormon wzrostu) w surowicy. W badaniach Madsen 2011/Madsen 2012 wykazano istotny statystycznie wzrost poziomu GH w surowicy u pacjentów stosujących terapię skojarzoną PEG+SA vs SA (analogi somatostatyny), a w badaniu Trainer 2000 stężenie GH po 12 tyg. leczenia, w grupie PEG stosującej dawki 15 mg/d i 20 mg/d było istotnie statystycznie wyższe niż u pacjentów z grupy placebo, wyniosło odpowiednio: PEG w dawce 15 mg/d: $21,4 \pm 22,7$ ng/ml ($p < 0,001$), PEG w dawce 20 mg/d: $22,7 \pm 27,8$ ng/ml ($p < 0,001$), placebo: $8,7 \pm 20,1$ ng/ml. Natomiast w badaniach Ghigo 2009 i Trainer 2009 nie odniesiono się do istotności statystycznej względem tego punktu końcowego. W badaniu Trainer 2000 wykazano istotną statystycznie redukcję średniego rozmiaru pierścionka (redukcja wielkości dłoni) u pacjentów stosujących PEG w dawkach 15 mg/d i 20 mg/d w porównaniu z placebo: średni rozmiar pierścionka w grupie zmniejszył się: 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 $p < 0,001$). Dla dawki 10 mg/d różnica w porównaniu z placebo nie była istotna statystycznie. W badaniach Ghigo 2009 i Trainer 2009 wskazano, iż w ocenianych grupach osiągnięto podobną poprawę rozmiaru pierścionka. We wszystkich badaniach wskazano, iż zastosowanie terapii PEG przyczynia się do poprawy ogólnych objawów akromegalii. W badaniu Ghigo 2009 (PEG vs OCT) pacjenci z obu ocenianych grup osiągnęli podobną poprawę całkowitych objawów akromegalii i pojedynczych objawów oraz poprawę ciężkości objawów. Natomiast w badaniu Trainer 2000 średnie wyniki odnoszące się do poszczególnych objawów akromegalii, a także średni wynik ogólny poprawiły się we wszystkich grupach stosujących PEG, natomiast uległy nieznacznemu pogorszeniu w grupie placebo.

W badaniach Madsen 2011/Madsen 2012, Ghigo 2009 i Trainer 2009 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia. W badaniu ACROSTUDY wykazano, że zastosowanie zarówno monoterapii PEG, jak i terapii skojarzonej z SA lub DA (agonista dopaminy) powodowało obniżenie średniego poziomu IGF-1 poniżej górnej granicy normy (w ciągu 7 lat obserwacji). Większy odsetek pacjentów leczonych PEG w monoterapii uzyskiwał średni poziom IGF-1 $< \text{GGN}$ w 1, 2, 3, 4 i 6 roku obserwacji, natomiast na początku badania oraz w 5 i 7 roku większy odsetek tych pacjentów dotyczył grupy leczonej DA+PEG. Zmniejszenie wielkości guza raportowano u ok. 20% pacjentów, zwiększenie u 7%, natomiast zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie u 3% (wszystkich badanych). W badaniu GAR najskuteczniejsze było leczenie farmakologiczne i dotyczyło 63% pacjentów.

Normalizację IGF1 uzyskało 68,9% pacjentów przyjmujących SA w monoterapii, 53,2% pacjentów przyjmujących DA w monoterapii oraz 75,3% pacjentów przyjmujących PEG w monoterapii. Ocenę PEG w populacji pacjentów z gigantyzmem przysadkowym oparto o 4 badania retrospektywne lub serie przypadków. W badaniach Mangupli 2016 i Goldenberg 2008 wykazano, że zastosowanie terapii skojarzonej PEG z oktreotydem Lar (i ew. kabergoliną) powodowało normalizację poziomu IGF-1 oraz poprawę w objawach klinicznych (w tym zmniejszenie prędkości wzrostu czy ustanie nadmiernego pocenia się). W żadnym z tych badań nie obserwowano progresji guza, wyjątkiem był 1 pacjent (Goldenberg 2008), u którego odstawiono PEG, a następnie zmieniono leczenie (ponowna operacja, a następnie radioterapia). W badaniu Creao 2016 pokazano, że monoterapia PEG kontrolowała chorobę (Creao 2016). Natomiast w badaniu Rostomyan 2015 wykazano, że zastosowanie PEG, głównie w skojarzeniu, przed operacją powodowało kontrolę choroby u 50% pacjentów, natomiast po operacji u 54% osób.

Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL Somavert w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących pegwisomant ($n=550$) większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu było łagodnych do umiarkowanie nasilonych, ustępujących z czasem i nie wymagających przerwania leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych u $\geq 10\%$ pacjentów z akromegalią należały: ból głowy 25%, ból stawów 16% i biegunka 13%. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- 1) Guzy wydzielające hormon wzrostu: Guzy przysadki wydzielające hormon wzrostu mogą czasem rozrastać się wywołując ciężkie powikłania (np. ograniczenie pola widzenia). Leczenie pegwisomantem nie zmniejsza rozmiarów guza. Wszyscy pacjenci z guzem przysadki powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą w czasie leczenia, aby zaobserwować ewentualny rozrost guza.
- 2) Monitorowanie stężenia IGF-1 w surowicy: Pegwisomant jest silnym antagonistą hormonu wzrostu. Stosowanie tego produktu leczniczego może spowodować niedobór GH, mimo że obserwowane stężenia GH będą podwyższone. Należy monitorować stężenia IGF-1 w surowicy i utrzymywać je w zakresie odpowiednim do wieku poprzez dostosowanie dawki pegwisomantu.
- 3) Podwyższone wartości AlAT lub AspAT: Należy oznaczać stężenia aminotransferaz alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) w surowicy co 4 do 6 tygodni przez sześć pierwszych miesięcy terapii pegwisomantem, oraz zawsze u pacjentów z objawami sugerującymi ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby. Należy również wykluczyć choroby przebiegające

z zastojem żółci u pacjentów z podwyższonymi wartościami AlAT i AspAT oraz u pacjentów leczonych uprzednio analogami somatostatyny. Jeśli objawy choroby wątroby utrzymują się, należy przerwać podawanie pegwisomantu.

- 4) Hipoglikemia: Badanie, w którym stosowano pegwisomant u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi wykazało zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii w tej grupie pacjentów. W takim przypadku może zaistnieć potrzeba zmniejszenia dawek insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących u pacjentów z cukrzycą i z akromegalią.
- 5) Zwiększenie płodności: Korzyści terapeutyczne związane z obniżeniem stężenia IGF-1, co z kolei sprzyja poprawie stanu ogólnego pacjentów, mogą prowadzić do zwiększenia płodności u pacjentek. Należy polecić pacjentkom stosowanie, w razie potrzeby, odpowiedniej metody antykoncepcji. Nie zaleca się stosowania pegwisomantu w czasie ciąży.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Somavert został zarejestrowany 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. EMA (ang. European Medicines Agency, Europejska Agencja Leków) w swoim raporcie oceniającym uznała, że korzyść do ryzyka produktu Somavert jest pozytywna. Jest to jedyny tak skuteczny lek w tych ściśle określonych wskazaniach.

Konkurencyjność cenowa

Z otrzymanych opinii od ekspertów klinicznych wynika, że w akromegalii, po niepowodzeniu leczenia operacyjnego lub radioterapii oraz farmakoterapii opartej o analogii somatostatyny I (lanreotyd Autogel, oktreotyd Lar) i II generacji (pasyreotyd) można zastosować: pegwisomant lub kabergolinę (tylko, gdy IGF-1 jest nieznacznie podwyższone). Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej również wskazują na to, że po niepowodzeniu leczenia analogami somatostatyny zaleca się dołączenie agonisty dopaminy (tj. kabergoliny) lub agonisty receptora GH (tj. pegwisomantu), możliwe też jest zastosowanie samego pegwisomantu lub pegwisomantu z kabergoliną. Aktualnie analogi somatostatyny znajdują się na liście leków refundowanych, tj.: lanreotyd (Somatuline Autogel) i oktreotyd (Sandostatin) m.in. we wskazaniu: akromegalia, natomiast pasyreotyd (Signifor) w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pasyreotydem” (dorośli 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). Obecnie kabergolina nie jest refundowana w Polsce.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie ww. opinii eksperckich założono, że populacja docelowa, w której będzie można zastosować ocenianą technologię lekową, wyniesie 102 pacjentów rocznie (100 osób dorosłych i 2 dzieci)

Koszty:

na 1 pacjenta za 3-miesięczną terapię	██████████	PLN (wg fiolek)
	██████████	PLN (wg opakowań)
na 102 pacjentów za 3-miesięczną terapię	██████████	PLN (wg fiolek)
	██████████	PLN (wg opakowań)
na 102 pacjentów za roczną terapię	██████████	PLN (wg fiolek)
	██████████	PLN (wg opakowań)

Należy pamiętać, że koszty terapii obciążają jednostkę leczącą, najczęściej szpital i aktualnie nie ma mechanizmu specyficznej refundacji tych kosztów.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Jeśli wyczerpano wszystkie dostępne technologie, tj. leczenie operacyjne i terapię analogami somatostatyny I i II generacji, zastosowanie pewisomantu (Somavert) jest jedyną technologią pozwalającą uzyskać poprawę stanu chorego. U chorych z jedynie nieznacznym podwyższeniem stężenia IGF-1 można zastosować agonistę dopaminy – kabergolinę (nie jest refundowana), leczenie to nie jest jednak rekomendowane w sytuacji znacznego podwyższenia IGF-1.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.26.2018, „Somavert (pegwisomant) we wskazaniu: akromegalia i gigantyzm przysadkowy (ICD-10: E22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 24 lipca 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Limited. 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 z późn. zm.) 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 Limited.