

Opinia nr 29/2018

z dnia 2 sierpnia 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Somavert (pegwisomant) we wskazaniu: akromegalia i gigantyzm przysadkowy (ICD-10: E22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Somavert (pegwisomant) we wskazaniu: akromegalia i gigantyzm przysadkowy (ICD-10: E22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych pegwisomantu w leczeniu akromegalii.

Należy mieć na uwadze, że powyższa 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 pegwisomantu we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym.

Do analizy klinicznej zostały włączone 1 badanie randomizowane, 5 badań obserwacyjnych oraz 1 seria przypadków. Wyniki badania randomizowanego (Trainer 2009) zostały przedstawione w odniesieniu do pojedynczych ramion badania, ponieważ wnioski płynące z porównania wykonanego w badaniu nie dostarczają informacji na temat skuteczności PEG w tym konkretnym przypadku. Biorąc pod uwagę włączoną populację do badania, która odpowiada wnioskowanej, należy zauważyć, że włączenie do terapii pegwisomantu poprawiło wyniki pacjentów zarówno w zakresie jakości życia oraz objawów akromegalii, jak i normalizacji poziomu IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu 1). Należy mieć również na uwadze, że parametr wielkości guza przysadki, nie był oceniany, ponieważ wnioskowany lek nie wpływa na jego wielkość, a jedynie na poziom stężenia IGF-1.

Badania obserwacyjne również wskazywały na możliwy pozytywny efekt włączenia do terapii PEG w skojarzeniu lub monoterapii, po niepowodzeniu stosowania analogów somatostatyny.

W toku analizy klinicznej nie odnaleziono badań randomizowanych, które umożliwiłyby porównanie bezpośrednie lub pośrednie z wybraną nierefundowaną technologią lekową, jaką jest kabergolina (analog dopaminy). Do możliwych korzyści terapeutycznych komparatora odniesiono się jedynie w 2 badaniach obserwacyjnych.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, podczas stosowania PEG są bóle głowy oraz wzrost poziomu enzymów wątrobowych. W badaniu Trainer 2009, gdzie do porównania w ramach bezpieczeństwa, zostało dodatkowo włączone ramię badania gdzie pacjenci przyjmowali OCT w monoterapii, nie wykazano zauważalnej różnicy w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych w porównywanych grupach. Z kolei w dużym badaniu obserwacyjnym ACROSTUDY, wskazano że u pacjentów leczonych PEG w monoterapii lub skojarzeniu, najczęściej występującym działaniem niepożądanym był wzrost IGF-1, natomiast u ponad 5% leczonych wzrost poziomu transaminaz wątrobowych czy ból głowy.

Wytyczne kliniczne wskazują na wnioskowaną technologię, jako terapię zalecaną w przypadku braku skuteczności analogami somatostatyny. Wskazują, że PEG może być stosowany w skojarzeniu zarówno z analogami somatostatyny, jak i agonistami dopaminy. W odniesieniu do gigantyzmu przysadkowego, wytyczne wskazują na podejście analogiczne jak w postępowaniu przy akromegalii.

W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, zastosowanie ocenianej technologii lekowej wskazuje na wyższe korzyści zdrowotne niż ryzyko. Wskazano także, że podczas stosowania pegwisomantu zalecane jest monitorowanie stężenia aminotransferaz oraz kontrola obrazu MR guza przysadki.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Somavert (pegwisomant) we wskazaniu: akromegalia i gigantyzm przysadkowy (ICD-10: E22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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 wielu powikłań układowych (głównie sercowo-naczyniowych) prowadzących do pogorszenia jakości życia.

Gigantyzm to nadmierny wzrost w efekcie działania nadmiaru GH 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. Zachorowalność wynosi 4/mln w skali roku (zarówno w Polsce, jak i na świecie), z jednakową częstością u obu płci. Szczyt rozpoznania przypada na 40-50 rok życia. W Polsce chorych na akromegalię jest około 2000 osób.

Gigantyzm przysadkowy jest chorobą rzadką, rozpoznawaną rzadziej niż akromegalia. Częściej choroba rozpoznawana jest u pacjentów płci męskiej i może wystąpić w każdym wieku.

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.

U dzieci z gigantyzmem obserwuje się wyjątkowo szybki wzrost i często cechy otyłości. Zwiększony wzrost może wiązać się z ryzykiem występowania nieprawidłowości związanych szczególnie z układem kostnym i ruchowym.

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

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z otrzymanymi opiniami ekspertów oraz odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów z akromegalią, po niepowodzeniu leczenia operacyjnego lub radioterapii oraz farmakoterapii opartej o analogii somatostatyny, można zastosować kabergolinę lub/i pegwisomant.

Aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się: lanreotyd (LAN) i oktreatyd LAR (OCT) (analogii somatostatyny I generacji), refundowane m.in. we wskazaniu: akromegalia oraz pasyreotyd (PAS) (analog somatostatyny II generacji), refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pasyreotydem”. Obecnie kabergolina, będąca agonistą dopaminy (DA), nie jest zarejestrowana we wnioskowanym wskazaniu oraz nie jest refundowana.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Somavert zawiera substancję leczniczą pegwisomant (PEG) w dawce 15 mg w postaci proszku, do którego dołączony jest rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. W opakowaniu znajduje się 30 fiolek oraz ampułkostrzykawek. Produkt jest podawany podskórnie.

Pegwisomant (PEG) 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.

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 (SA) nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

Wskazanie rejestracyjne pokrywa się z wnioskowanym w zakresie akromegalii, natomiast w Charakterystyce Produktu Leczniczego Somavert znajduje się informacja, że nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ocenianego produktu leczniczego u dzieci z gigantyzmem przysadkowym w wieku od 0 do 17 lat (nie ma dostępnych danych). W związku z powyższym wnioskowane wskazanie jest szersze, niż zarejestrowane, gdyż nie ogranicza wieku pacjenta.

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

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pegwisomantu włączono między innymi następujące dowody naukowe:

- 1 badanie RCT (randomizowane z grupą kontrolną, ang. *randomized controlled trial*):

- Trainer 2009 – wieloośrodkowe; badanie mające na celu porównanie monoterapii PEG z terapią skojarzoną PEG z OCT LAR w populacji pacjentów z akromegalią nie w pełni odpowiadających na leczenie OCT LAR (stosowanym minimum 6 miesięcy), którzy wcześniej byli leczeni chirurgicznie i/lub byli poddani radioterapii; okres obserwacji: 40 tygodni; liczba pacjentów: 29 – PEG+OCT LAR; 27 – PEG; 28 – grupa kontrolna (pacjenci otrzymujący OCT LAR, grupa użyta do oceny bezpieczeństwa);
- 5 badań obserwacyjnych:
 - ACROSTUDY – wieloośrodkowe badanie prospektywne, oparte na danych z rejestru; analizowano grupy pacjentów chorych na akromegalię przyjmujących: PEG w monoterapii (1128 pacjentów - grupa PEG-mono, łączny czas ekspozycji na terapię – 3578 lat), długodziałające SA w połączeniu z PEG (768 pacjentów - SA+PEG, łączny czas ekspozycji na terapię – 2179 lat; do tej grupy włączano również pacjentów którzy otrzymywali jednocześnie SA oraz DA i PEG) oraz antagonistów dopaminy (DA) w połączeniu z PEG (123 pacjentów - DA+PEG; łączny czas ekspozycji na terapię – 412 lat); pacjenci mogli być przełączani między interwencjami; okres obserwacji: 7 lat; Do oceny bezpieczeństwa włączono 1865 pacjentów, których analizowano pod kątem działań niepożądanych (DN) w okresie 6169 lat ekspozycji na leczenie (ang. years of exposure to the treatment);
 - GAR – wieloośrodkowe badanie retrospektywne oparte na danych z rejestru; liczba pacjentów wynosiła 1344 w tym 557 osób, która była leczona farmakologicznie; stosowano: OCT, LAN, kabergolinę (antagonista dopaminy – DA), bromokryptynę lub PEG; dane zbierano przez średnio 8,6 lat (zakres od 0 do 52,6 lat); kontrolę choroby definiowano jako osiągnięcie poziomu IGF-1 poniżej górnej granicy normy (GGN) dla wieku i płci pacjenta;
 - Mangupli 2016 – badanie oceniające 160 pacjentów z akromegalią w tym 8 z rozpoznaniem gigantyzmem przysadkowym; pacjenci byli leczeni zarówno nefarmakologicznie (chirurgicznie) jak i farmakologicznie, gdzie stosowano: OCT LAR, DA, PEG; po 6 miesięcznym niepowodzeniu (brak osiągnięcia normalizacji IGF-1) stosowania SA dołączono PEG;
 - Creo 2016 – badanie oceniające 22 dzieci z gigantyzmem przysadkowym spośród których 13 z histopatologicznie potwierdzoną chorobą; 5 pacjentów wykluczono; stosowano metody nefarmakologiczne (chirurgię oraz radioterapię) oraz farmakologiczne – OCT oraz PEG (2 pacjentów);
 - Rostomyan 2015 – wieloośrodkowe badanie z ostateczną liczbą pacjentów wynoszącą 208; mediana okresu obserwacji wyniosła 10,4 lat; po leczeniu chirurgicznym PEG podawano z SA /lub z DA u 28 pacjentów, natomiast 9 pacjentów otrzymywało PEG przed leczeniem chirurgicznym.
- Seria przypadków:
 - Goldenberg 2008 – seria 3 przypadków z gigantyzmem przysadkowym, u których hipersekrecja GH nie była całkowicie kontrolowana po leczeniu chirurgicznym, SA i DA, następnie dołączano PEG; u 2 pacjentów przerwano leczenie OCT LAR;

Ocena objawów akromegalii w badaniu Trainer 2009 została przeprowadzona w skali od 0 (brak objawu) do 8 pkt (objaw ciężki i obezwładniający). W zakresie: bólów głowy, potliwość, bóle stawów, zmęczenia i obrzęku tkanek miękkich (rozmiar pierścionka), oceniano. Maksymalna ilość punktów wynosiła 40.

Kwestionariusz ACROQoL (ang. Acromegaly Quality of Life Questionnaire) – kwestionariusz oceniający jakość życia pacjentów z akromegalią, zawierający 22 pytania: 8 z zakresu sprawności fizycznej oraz 14

oceniających sprawność psychiczną. Każda z domen oceniana była za pomocą 5-stopniowej skali, oceniającej częstość występowania lub stopień, w jakim ankietowany zgadza się ze stwierdzeniem. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Maksymalna liczba punktów wynosi 110 pkt. (100%), a minimalna to wynik 22 pkt. (0%).

Skuteczność kliniczna

Badanie Trainer 2009

Otrzymano wyniki dla następujących punktów końcowych:

- Objawy akromegalii: odnotowano poprawę względem wartości wyjściowych, w grupie PEG o -3,2 (SD=6,78) (95% CI: -6,0;-0,4) oraz w grupie PEG+OCT o -3,8 (SD=7,92) (95% CI: -7; -0,6);
- Objawy akromegalii – rozmiar pierścionka: odnotowano średnią redukcję wielkości pierścionka względem wartości wyjściowych w grupach PEG i PEG+OCT o -1,9 (SD=3,53) (95% CI: -2,9; -0,9);
- Jakość życia: odnotowano wzrost jakości życia mierzonej kwestionariuszem ACROQoL średnio o 3,1 pkt (SD 10,12) w grupie PEG oraz grupie OCT i 2,7 pkt (SD=10,98) w grupie PEG+OCT;
- Poziom IGF-1: w populacji ITT (*ang. Intention to treat*) w 40. tygodniu obserwacji prawidłowe wartości IGF-1 osiągnęło 14/25 (56%) pacjentów w grupie PEG oraz 16/26 (62%) pacjentów w grupie PEG+OCT;
- Poziom GH: W 40. tygodniu obserwacji, w porównaniu do wartości wyjściowych stężenie GH w surowicy było najwyższe w grupie PEG: 27,0 ng/l (zakres: 2,1-373,0 ng/l; początkowe 4,2ng/l), niższe stwierdzono w grupie PEG+OCT: 6,0 ng/l (zakres: -2,6 do 19,0 ng/l; początkowe 3,0 ng/l), natomiast najniższe w grupie OCT: 0 ng/l (zakres: -7,3 do 2,3 ng/l; początkowe 1,0 ng/l).
- Glikemia: W 40. tygodniu obserwacji, w porównaniu do wartości wyjściowych, średnia glikemia na czczo oraz po 120 minutach od podania glukozy w doustnym teście tolerancji glukozy były istotnie klinicznie niższe tylko w grupie PEG (odpowiednio: -0,8mmol/l (SD 0,63); (95% CI: -1,16;-0,53) oraz -2,9 mmol/l (SD 2,94); (95% CI: -4,42;-1,40).

W 40. tygodniu obserwacji, w porównaniu do wartości wyjściowych, średni poziom HbA1c zmniejszył się istotnie statystycznie w grupie PEG o -0,40% (SD 0,49) (95% CI: -0,62;-0,18). W grupie OCT średni poziom HbA1c w tym samym okresie obserwacji, istotnie statystycznie wzrósł o 0,14% (SD 0,22) (95% CI: 0,05; 0,23).

Badanie ACROSTUDY

Średni poziom IGF-1 w grupie PEG wyniósł od 1,87 (SD=0,96) do 0,90 (SD=0,49) i w ciągu dostępnych okresów obserwacji miał tendencję spadkową. W grupach SA+PEG i DA+PEG wyniósł odpowiednio od 2,03 (SD=1,15) do 1,15 (SD=0,58) i od 1,95 (SD=1,11) do 0,99 (SD=0,37), przy czym do 2 roku od włączenia PEG wartości spadały, a w 5 roku odnotowano wzrost średniego poziomu IGF-1 w obu analizowanych grupach.

Analizę skuteczności PEG we wszystkich kombinacjach podania, na podstawie oceny guza przysadki przy pomocy wyników rezonansu magnetycznego, prowadzono u 1647 pacjentów. Zmniejszenie wielkości guza raportowano u 323 pacjentów (19,6%), zwiększenie u 119 pacjentów (7,2%), natomiast zarówno zwiększenie jak i zmniejszenie raportowano u 54 pacjentów (3,3%).

Badanie GAR

Leczenie farmakologicznie było skuteczne (uzyskanie kontroli) w 63% przypadków (w przypadku pacjentów zdiagnozowanych wcześniej niż w ciągu ostatnich 2 lat – 77%).

Normalizację IGF-1 uzyskało 53,2% pacjentów przyjmujących DA w monoterapii oraz 75,3% pacjentów przyjmujących PEG w monoterapii.

Wśród chorych, u których zastosowano leczenie farmakologiczne w monoterapii, liczba osób, które uzyskały kontrolę IGF-1 wyniosła: w grupie otrzymującej kabergolinę – 24, natomiast PEG - 67. Liczba osób z podwyższonym IGF-1 wyniosła: w grupie otrzymującej kabergolinę – 22, natomiast PEG - 22.

Badanie Mangupli 2016

Kabergolinę podano 4 pacjentom z jednoczesną hiperprolaktynemią i wszyscy uzyskali wyrównanie prolaktyny. Żaden z pacjentów nie osiągnął normalizacji IGF-1 i GH oraz wzrostu po 6 miesięcznym leczeniu SA, w związku z czym do terapii dodano PEG. Leczenie skojarzone zmniejszyło poziom IGF-1 do normalnych zakresów dopasowanych do wieku/płci oraz nie obserwowano progresji guza w żadnym przypadku. W czasie po rozpoczęciu leczenia (104 miesiące) obserwowano poprawę klinicznych objawów, w tym zmniejszenie prędkości wzrostu u pacjentów, którzy nie osiągnęli jeszcze swojego ostatecznego wzrostu.

Badanie Creo 2016

Pegwisomant zastosowano u 2 pacjentów, którzy przeszli leczenie operacyjne, promieniowaniem gamma oraz leczenie OCT. U obu pacjentów uzyskano kontrolę choroby.

Badanie Rostomyan 2015

PEG podano przed operacją w monoterapii (n=1) lub w skojarzeniu z SA lub agonistą dopaminy (n=8), a kontrola wystąpiła u 4 pacjentów. PEG podawano także po operacji z SA i/lub agonistą dopaminy 28 pacjentom, z czego kontrolę choroby osiągnięto u 53,5% (n=15) z nich.

Badanie Goldenberg 2008

Po rozpoczęciu leczenia PEG obserwowano ustąpienie wzrostu u 2 pacjentów (2. i 3.) po 6 miesiącach oraz u 1 pacjenta (1.) po roku. U 2 pacjentów (1. i 2.) towarzyszyło temu odpowiednio subnormalny i normalny poziom IGF-1; u 1 (3.) pacjenta pozostał podwyższony przez prawie 2 lata po PEG, po czym zaczął spadać do normalnego zakresu. Podanie PEG szybko i trwale zlikwidowało nadmierne pocenie się u wszystkich dzieci. W ciągu kilku miesięcy, nastąpiło zmniejszenie przerostu tkanek miękkich i w ciągu 1 roku terapii, całkowicie ustąpiły zmiany na twarzy związane z akromegalią. W całym okresie obserwacji funkcjonowanie wątroby pozostało w normie u wszystkich, 3 pacjentów i nie obserwowano innych działań niepożądanych.

Powtórzenie MRI przysadki pokazało stabilny rozmiar guza przysadki, który pozostał na tym samym poziomie przez cały okres leczenia u pacjenta 1. i 3. U pacjenta 2., pomimo kontynuowania OCT LAR, guz powiększył się w związku z czym zaprzestano podawania PEG. 3-miesiące po zakończeniu terapii PEG guz nadal się nie zmniejszał.

Bezpieczeństwo

Badanie Trainer 2009

Podczas okresu obserwacji nie odnotowano żadnego zgonu.

W grupie PEG u 23 pacjentów stwierdzono 97 przypadków AE (zdarzenia niepożądane, *ang. Adverse Event(s)*), a w grupie PEG+OCT u 22 pacjentów stwierdzono 95 przypadków AE, natomiast w grupie OCT u 22 pacjentów zgłoszono 83 przypadki AE. Autorzy badania ocenili, że liczba AE związanych z leczeniem wyniosła w grupie PEG: 25, w grupie PEG+OCT: 30 oraz w grupie OCT: 15.

Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 6 pacjentów leczonych PEG, 1 stosującego PEG+OCT oraz 1 leczonych OCT. Spośród nich 2 AE były związane z zastosowaną terapią (zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych u 1 pacjenta z grupy PEG i jednego z grupy PEG+OCT) i spowodowały

przerwanie leczenia. Ogólnie, 4 pacjentów z grupy PEG i 4 pacjentów z grupy PEG+OCT przerwało leczenie z powodu AE.

Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było zwiększenie poziomu transaminaz wątrobowych (1 pacjent z grupy PEG, 4 pacjentów z grupy PEG+OCT).

Z powodu wystąpienia AE u 1 pacjenta w grupie PEG (wzrost transaminaz) i jednego pacjenta z grupy kontrolnej (wzrost enzymów wątrobowych i zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi) trzeba było opuścić lub zmienić dawkę leku.

Klinicznie istotne zwiększenie enzymów wątrobowych (powyżej trzykrotności normy) stwierdzono u 1 pacjenta stosującego PEG, 4 pacjentów otrzymujących PEG+OCT oraz u 1 pacjenta w grupie OCT. U 3 pacjentów z grupy PEG+OCT doszło do zwiększenia poziomu enzymów wątrobowych > 10 razy przekraczającego normę, spośród nich 2 pacjentów otrzymywało wysoką dawkę oktreotydu o przedłużonym działaniu (w dawce off-label: 60 mg/28 dni). Po zaprzestaniu terapii aktywność aminotransferaz wątrobowych powróciła do wartości prawidłowych lub zbliżonych do wartości prawidłowych.

Reakcje związane z odczynami występującymi w miejscu podania, uznane za związane z leczeniem, obserwowano u 4 (16%) pacjentów w grupie PEG, jednakże nie spowodowało to przerwania udziału w badaniu.

W odniesieniu do rozmiaru guza przysadki należy wskazać, że spośród 67 pacjentów, którym oceniano wielkość guza na podstawie badania MRI, u jednego pacjenta z grupy PEG i 1 z grupy kontrolnej, w 40. tygodniu obserwacji, stwierdzono $\geq 20\%$ wzrost objętości guza przysadki. U pacjenta z grupy PEG guz zwiększył objętość z 2,3 cm³ do 4,3 cm³. Natomiast u pacjenta z grupy OCT, który wcześniej przeszedł zabieg chirurgiczny i radioterapię, guz wzrósł z 0,6 cm³ do 0,9 cm³.

Badanie ACROSTUDY

łącznie raportowano 3424 DN (działania niepożądane) u 946 pacjentów (51%), z czego 617 uznano za ciężkie działania niepożądane (cDN), a 401 uznano za związane z leczeniem. U 87 pacjentów (4,7%) przerwano leczenie (na stałe, czasowo, lub opóźniono podanie dawki leku) z powodu cDN. Raportowano 48 zgonów, przy czym żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem.

Do najczęściej występujących DN (raportowanych u >1,5% pacjentów) należały: wzrostu poziomu IGF-1 (u 10,1% pacjentów), wzrost poziomu transaminaz wątrobowych (4,8%), ból głowy (4,2%), niedobór wit. D (3,6%), artralgia (3,6%), choroba zwyrodnieniowa stawów (2,7%), DN związane z miejscem podania leku (3,0%, najczęściej: lipohipertrofia, reakcja w miejscu wkłucia, lipodystrofia u odpowiednio 18, 12 i 7 pacjentów), astenia (2,1%), depresja (1,9%), polipy jelita grubego (1,8%), kamica żółciowa (1,8%) i nawrót guza przysadki (1,6%).

W badaniu oceniano również funkcje wątroby. Poziomy ALAT i AspAT utrzymywały się w normie odpowiednio u 1026 z 1032 pacjentów i u 1011 z 1013 pacjentów (u których były dostępne wyniki). Nieprawidłowości w tym zakresie (ponad trzykrotne przekroczenie GGN) rejestrowano odpowiednio u 6 i 2 pacjentów. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych oraz inne działania niepożądane związane z funkcjonowaniem wątroby raportowano u 162 pacjentów, w tym u 32 wzrost transaminaz, u 12 wzrost enzymów wątrobowych, u 22 i 6 pacjentów nieprawidłowości w odpowiednio ALAT i AspAT. Do innych zdarzeń związanych z wątrobą należały: kamica żółciowa (33 pacjentów), otyłość wątroby (12 pacjentów) i zapalenie pęcherzyka żółciowego (6 pacjentów).

DN związane z homeostazą glukozy raportowano u 85 pacjentów. Cukrzyce/typu 2 raportowano jako DN u 50 pacjentów, hiperglikemię/zaburzenia w tolerancji glukozy/nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo u 15 pacjentów, zwiększony poziom hemoglobiny glikowanej u 18 pacjentów.

Badanie Rostomyan 2015

7 pacjentów zmarło w trakcie okresu obserwacji (z powodu zakrzepicy/zatorowości (n=2), krwotoku, zawału mięśnia sercowego, progresji guza, wypadku i samobójstwa (każdy u n=1)).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Somavert w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących pegwisomant (n=550) większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu było łagodnych do umiarkowanych nasilonych, ustępujących z czasem i nie wymagających przerwania leczenia.

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych u $\geq 10\%$ pacjentów z akromegalią leczonych pegwisomantem należały: ból głowy 25%, ból stawów 16% i biegunka 13%.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Ponieważ pegwisomant nie powoduje zmniejszanie guza przysadki, wszyscy pacjenci z guzem powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą w czasie leczenia, aby zaobserwować ewentualny rozrost guza.
- 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
- Należy oznaczać stężenia aminotransferazy alaninowej oraz aminotransferazy asparaginianowej;
- Należy monitorować glikemię w szczególności u pacjentów z cukrzycą, stosujących insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące;
- Korzyści terapeutyczne związane z obniżeniem stężenia IGF-1, co z kolei sprzyja poprawie stanu ogólnego pacjentów, mogą prowadzić do zwiększenia płodności u pacjentek.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy, jest brak możliwości porównania bezpośredniego lub pośredniego wnioskowanej technologii z wybranym nierefundowanym komparatorem. Ponadto przedstawione wyniki z randomizowanego badania (Trainer 2009), w którym populacja włączona do badania odpowiada populacji wnioskowanej, są wynikami z pojedynczych ramion. Pozostałe badania wzięte pod uwagę w ocenie wnioskowanej technologii to badania obserwacyjne oraz 1 seria przypadków, cechujące się niższą wiarygodnością metodologiczną. Należy mieć również na uwadze, że większość przedstawionych badań, to badania odnoszące się do akromegalii.

Efektywność technologii alternatywnych

Badanie Mangupli 2016

Kabergolinę podano 4 pacjentom z jednoczesną hiperprolaktynemią i wszyscy uzyskali wyrównanie prolaktyny na tej dawce.

Kabergolina wskazana jest do stosowania, m.in.: w leczeniu gruczolaka przysadki, idiopatycznej hiperprolaktynemii lub zespołu pustego siodła tureckiego, związanego z hiperprolaktynemią.

Zgodnie z ChPL Dostinex (kabergolina), po podaniu leku, zaobserwowano działania niepożądane występujące:

- bardzo często ($\geq 1/10$): wady zastawek serca (w tym cofanie) oraz choroby towarzyszące (zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy; ból głowy, zawroty głowy, pochodzenia

ośrodkowego i (lub) obwodowego; nudności, dyspepsja, zapalenie żołądka, ból brzucha; astenia, zmęczenie;

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): senność; depresja; zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu; niedociśnienie ortostatyczne, uderzenia gorąca; zaparcie, wymioty; ból piersi; bezobjawowe zmniejszenia ciśnienia krwi (skurczowe ≥ 20 mmHg i rozkurczowe ≥ 10 mmHg);

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 w swoim raporcie oceniającym uznała, że korzyść do ryzyka stosowania produktu Somavert jest pozytywna, a kwestie w zakresie jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, które aktualnie nie budzą wątpliwości, mają zostać uzupełnione przez podmiot odpowiedzialny zgodnie z CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products).

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z Ministerstwa Zdrowia cena netto jednego opakowania:

- Somavert (pegwisomant) wynosi ██████████ zł (15 mg x 30 fiolek);
- Dostinex (kabergolina) wynosi: 293,49 zł (0,5 mg x 8 tabl.)

Koszt 3-miesięcznej terapii dla jednego pacjenta, przy uwzględnieniu ceny netto:

- Somavert: ██████████ zł (przy założeniu wykorzystania 2 opakowań) oraz ██████████ zł przy założeniu wykorzystania 46 fiolek;
- Dostinex: 2 861,53 zł (przy założeniu wykorzystania 78 tabletek);

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem oceny jest możliwe odmienne dawkowanie zarówno w przypadku Somavertu, jak i Dostinexu. Według ChPL Somavert, lek powinien być podawany w odmiennych dawkach: początkowej, nasycającej oraz mniejszych dawkach dziennych. Dawka powinna być również dostosowana do stężenia IGF-1 i modyfikowana w taki sposób, aby utrzymać je w zakresie właściwym dla wieku i płci pacjenta. Ze względu na brak rejestracji produktu leczniczego Dostinex we wnioskowanym wskazaniu, założono maksymalną dawkę dobową jaka została wskazana w ChPL tego produktu. Na niepewność wyników, wpływa również fakt, że nie ma pewności czy koszt poniesiony w odniesieniu do jednego pacjenta, będzie obejmował pełne opakowania produktów, czy będą one dzielone, a koszt 1 pełnego opakowania będzie rozkładał się na kolejnych pacjentów lub kolejne cykle leczenia.

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

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

Uwzględniając cenę netto produktu Somavert, koszt refundacji 3-miesięcznej terapii dla 102 pacjentów wynosiłby ██████████ zł w przypadku przeliczenia zużycia na fiołki oraz ██████████ zł w przypadku przeliczenia zużycia na opakowania.

Ograniczenia analizy

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się różnić, w zależności od dawkowania, rzeczywistej liczby pacjentów oraz sposobu zużycia opakowania.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji odnoszących się do stosowania ocenianej technologii:

- PTE 2014 – Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne;
- ES 2014 – The Endocrine Society (organizacja międzynarodowa);
- ACG 2015 – Acromegaly Consensus Group (organizacja międzynarodowa);
- AACE 2011 – American Association of Clinical Endocrinologists;
- SID/SIE 2015 – Italian Society for the Study of Diabetes/ Italian Endocrinological Society;
- SEEN 2013 – Spanish Society of Endocrinology and Nutrition;
- FES/FPC 2009 – French Endocrinology Society, French Pituitary Club;
- EPLA 2010 – Panel ekspertów Ameryki Łacińskiej;

Wytyczne wskazują, że w przypadku braku skuteczności leczenia SA w akromegalii, zaleca się dołączenie agonisty dopaminy i/lub dołączenie/zamianę na agonistę receptora GH – pegwisomant. W wybranych przypadkach można stosować antagonistę receptora GH w monoterapii. Dodatkowo wskazano, że PEG nie wpływa na wielkość guza przysadki, zatem w czasie leczenia konieczna jest kontrola objętości guza za pomocą badania MRI.

W trzech rekomendacjach odnoszono się również do gigantyzmu przysadkowego występującego u dzieci (ES 2014, AACE 2011, SEEN 2013). Zalecenia związane z leczeniem gigantyzmu są analogiczne do leczenia akromegalii.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.07.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1522.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Somavert, pegwisomant, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: akromegalia i gigantyzm przysadkowy (ICD-10: E22.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie 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)