

Opinia nr 76/2019

z dnia 13 września 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Sandostatin LAR (oktreotyd) we wskazaniu: makrogruczolak przysadki (ICD-10: D43.0), 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 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Sandostatin LAR (oktreotyd) we wskazaniu: makrogruczolak przysadki (ICD-10: D43.0).

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Sandostatin LAR (oktreotyd) we wskazaniu: makrogruczolak przysadki (ICD-10: D43.0).

Biorąc pod uwagę informacje dot. stanu klinicznego zawarte w zleceniu MZ (przede wszystkim wydzielanie przez guza trzech hormonów przysadki: hormonu wzrostu (GH), hormonu kortykotropowego (ACTH) i prolaktyny (PRL)), nie ma możliwości jednoznacznego wskazania alternatywnej technologii medycznej w analizowanym wskazaniu.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. W ramach analizy dodatkowej włączono 1 badanie spełniające część kryteriów selekcji - badanie Nozieres 2011, w którym przedstawiono 7 opisów przypadków pacjentów pediatrycznych z gruczolakiem przysadki wydzielającym wyłącznie hormon wzrostu (GH).

Wśród sześciu pacjentów leczonych analogami somatostatyny, normalizację insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) odnotowano jedynie u jednego pacjenta z makrogruczolakiem. Wśród pacjentów z zidentyfikowaną mutacją genetyczną konieczne było zastosowanie wielu terapii w celu kontroli choroby, a spośród pacjentów z postacią sporadyczną, 2/3 wymagała jedynie jednego typu terapii. Ostatecznie, kontroli choroby nie udało się uzyskać u 3 pacjentów.

W publikacji analizowano skuteczność terapii analogami somatostatyny, jednakże nie wskazano wyników terapii oddzielnie dla oktreotydu i lanreotydu, tym samym nie jest możliwe określenie efektu stosowania ocenianej interwencji. Ponadto autorzy publikacji wskazują zróżnicowane dawkowanie (10-30 mg), podczas gdy zlecenie Ministerstwa Zdrowia wskazuje na konkretną dawkę (20 mg). Na uwadze należy mieć fakt, że efekt terapii może być uzależniony od wielkości dawki leku.

Analizowany w publikacji Nozieres 2011 punkt końcowy dotyczył stężenia (IGF-1), który należy uznać za surogatowy punkt końcowy. Nie odnaleziono danych dla populacji chorych z gruczolakiem przysadki wskazujących na relację pomiędzy normalizacją poziomu IGF-1 a istotnymi klinicznie punktami końcowymi, np. przeżyciem całkowitym czy jakością życia.

W publikacji Nozieres 2011 nie analizowano punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii, wobec czego profil bezpieczeństwa terapii w ocenianym wskazaniu nie jest znany.

Żadne z odnalezionych wytycznych naukowych nie wskazują schematu postępowania w przypadku wydzielania przez gruczolaka przysadki trzech rodzajów hormonów.

Włączenie analogu somatostatyny jako części schematu terapeutycznego może stanowić korzyść w leczeniu guza o mnogiej aktywności hormonalnej. Ponadto, lek jest zarejestrowany w populacji dorosłych w leczeniu pacjentów z akromegalią (najczęstszą przyczyną jest gruczolak przysadki), u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sandostatin LAR (oktreotyd) we wskazaniu: makrogruczolak przysadki (ICD-10: D43.0), 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Należy zaznaczyć, że zgodnie z klasyfikacją ICD-10 podany w zleceniu kod ICD 10: D43.0, oznacza "Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze mózgu i ośrodkowego układu nerwowego - mózg, struktury nadnamiotowe", natomiast wg opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie Endokrynologii, gruczolaki przysadki oznaczane są kodami D35.2 i D44.3. Pismem z dnia 27 sierpnia 2019 r., Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zwróciła się do MZ o dookreślenie wskazania w ocenianym zleceniu. Do dnia sporządzenia niniejszej Opinii, nie otrzymano w tej kwestii odpowiedzi.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Gruczolaki przysadki stanowią około 15% wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych. Ze względu na wielkość dzieli się je na mikro- (≤ 10 mm średnicy) i makrogruczolaki (> 10 mm średnicy).

Objawy guza przysadki są następstwem:

- czynności hormonalnej guza – zależą od rodzaju wydzielanego hormonu; są też guzy mieszane (najczęściej wydzielające GH i prolaktynę),
- „efektu masy” guza – głównie makrogruczolaki, poprzez ekspansję ponadsiodłową mogą uciskać skrzyżowanie nerwów wzrokowych i powodować ubytki w polu widzenia, czasami dają objawy niedoczynności przysadki, rzadko objawy zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego i ból głowy.

Gruźolaki wydzielają każdy hormon przysadki (somatotropina, prolaktyna, kortykotropina, tyreotropina, folitropina, lutropina) lub nie wykazywać czynności hormonalnej. W zależności od rodzaju hipersekcji wywołują różne zespoły kliniczne (np. akromegalia, objawy nadmiaru prolaktyny, choroba Cushinga). Najczęstszymi guzami przysadki mózgowej są gruczołaki wydzielające prolaktynę, natomiast drugim najbardziej powszechnym rodzajem są te, które wydzielają ACTH.

W niektórych dużych guzach objawy nie wynikają z nadmiaru hormonów, ale są następstwem niewydolności układu podwzgórzowo-przysadkowego w wyniku ucisku guza na lejek przysadki. Naciekanie okolicznych struktur (np. zatoka klinowa, skrzyżowanie nerwów wzrokowych) jest częste.

Przebieg naturalny ogromnej większości gruczołaków jest łagodny, z niewielką dynamiką wzrostu, jednak u ok. 30% chorych poddanych leczeniu operacyjnemu obserwuje się odrost guza. W niewielkim odsetku (kilka %) guzy są agresywne, odporne na konwencjonalne leczenie farmakologiczne, operacyjne i radioterapię. Rokowanie zależy od wielu czynników, m.in. rodzaju czynności hormonalnej guza, jego wielkości, zastosowanej metody leczenia i jest trudne do jednoznacznego określenia. Według opinii eksperta klinicznego, skutkami następstw choroby może być przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

Alternatywne technologie medyczne

Wybór terapii w przypadku guza przysadki zależy od jego aktywności hormonalnej. Biorąc pod uwagę informacje przekazane w zleceniu MZ (przede wszystkim wydzielanie przez guza trzech hormonów przysadki GH, ACTH, PRL), w procesie wyboru technologii alternatywnej należałoby uwzględnić zalecenia dotyczące trzech różnych guzów przysadki.

Leczenie operacyjne:

- W leczeniu guzów wydzielających hormon kortykotropowy (ACTH) oraz hormon wzrostu (GH) zaleca się wykonanie operacji.
- Gruźolaki wydzielające prolaktynę (PRL) są leczone chirurgicznie w przypadkach nietolerancji lub nieskuteczności farmakoterapii.

Leczenie farmakologiczne:

- W przypadku gruczołaków prolaktynowych stosuje się leki z grupy agonistów dopaminy (np. bromokryptyna, chinagolid lub kabergolina).
- Opcjami leczenia nieoperacyjnych gruczołaków wydzielających hormon wzrostu są leki z grupy agonistów dopaminy (np. bromokryptyna, chinagolid lub kabergolina), analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) oraz jako druga linia leczenia antagoniści hormonu wzrostu (pegwisomant).
- W przypadku wystąpienia gruczołaka przysadki wydzielającego ACTH farmakoterapia jest stosowana w ramach postępowania przygotowującego do resekcji lub wspomagająco. W przypadku nieskuteczności postępowania chirurgicznego stosuje się inhibitory steroidogenezy (mitotan, metyrapon, ketokonazol i aminoglutetimid) lub analog somatostatyny (pasireotyd) oraz adrenalectomię jako ostatnią linię leczenia.

Proponowane w wytycznych wyżej wymienione opcje terapeutyczne dla guzów wydzielających PRL, ACTH i GH są częściowo zbieżne, jednak w zależności od wydzielanego hormonu są one rekomendowane do zastosowania na różnych etapach leczenia.

W procesie dopuszczenia do obrotu (procedura centralna lub narodowa) żadna z powyżej rekomendowanych substancji czynnych nie uzyskała wskazania do zastosowania w makrogruczołakach przysadki (wydzielających PRL, ACTH, GH) w populacji pediatrycznej. Zastosowanie leków z grupy agonistów dopaminy, antagonistów hormonu wzrostu, inhibitorów steroidogenezy i analogów

somatostatyny we wnioskowanym wskazaniu wiązałoby się z użyciem leku poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*):

- Leki z grupy agonistów dopaminy zostały zarejestrowane w gruczolakach przysadki typu prolaktynoma.
- Inne analogi somatostatyny (lanreotyd, pasireotyd) posiadają wskazania odpowiednio do leczenia akromegalii lub choroby Cushinga, lecz jedynie u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.
- Antagonista hormonu wzrostu (pegwisomant) powinien być stosowany u pacjentów z akromegalią, u których leczenie operacyjne, radioterapia i leczenie analogami somatostatyny było niewystarczające.
- Inhibitory steroidogenezy posiadają bardzo zróżnicowane wskazania: rak kory nadnerczy, niewydolności kory nadnerczy, choroba Cushinga czy leczenie przeciwegzyciczne.

W praktycznie każdej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) powyższych leków istniał zapis, że nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania danego preparatu u dzieci.

W związku z powyższymi argumentami, nie ma możliwości jednoznacznego wskazania alternatywnej technologii medycznej w analizowanym wskazaniu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Oktreotyd jest syntetycznym analogiem somatostatyny, pochodną naturalnie występującej somatostatyny. Ma do niej podobne właściwości farmakologiczne, ale znacząco dłuższy okres działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz serotoniny i peptydów, uwalnianych przez wewnątrzwydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

W przeciwieństwie do somatostatyny oktreotyd hamuje przede wszystkim uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje „efektu z odbicia” wynikającego z hipersekcji hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią).

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Sandostatin LAR, stanowi więc wskazanie pozarejestracyjne (*off-label*). Lek został dopuszczony do obrotu w procedurze narodowej, a jego wskazanie rejestracyjne obejmuje „leczenie pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii; leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, np. rakowiakami z cechami zespołu rakowiaka; leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne niezajdujące się w środkowej części prajelita oraz leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH: gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i (lub) radioterapii, u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie, u pacjentów napromienianych, aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność.”

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. W ramach analizy dodatkowej włączono 1 badanie spełniające część kryteriów selekcji:

- Badanie Nozieres 2011, w którym przedstawiono 7 opisów przypadków pacjentów pediatrycznych (5-17 lat) z gruczolakiem przysadki wydzielającym hormon wzrostu.

We wszystkich opisanych przypadkach, początkową terapią były analogi somatostatyny (SMS) lub operacja przez zatokę klinową (ang. *transsphenoidal surgery*). Pacjenci otrzymywali oktreotydu (10-30 mg) lub lanreotydu (30-120 mg) oraz kabergolinę w dawce 0,5 mg (1-3 razy w tygodniu). Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Jest to badanie retrospektywne, zawierające dowody niskiej jakości.

Skuteczność

Spośród 7 opisanych przypadków, czterech pacjentów miało zidentyfikowaną mutację genetyczną, a trzech postać sporadyczną gruczolaka. W sumie u 5 pacjentów stwierdzono występowanie makrogruczolaka, z czego u 4 postać naciekającą otaczające struktury. Za kontrolę choroby uznano normalizację poziomu insulinopodobnego czynnika wzrostu 1, IGF-1 (ang. *insulin-like growth factor 1*).

Wśród sześciu pacjentów leczonych analogami somatostatyny, normalizację IGF-1 odnotowano jedynie u jednego pacjenta z makrogruczolakiem. Wśród pacjentów z zidentyfikowaną mutacją genetyczną konieczne było zastosowanie wielu terapii w celu kontroli choroby, a spośród pacjentów z postacią sporadyczną, 2/3 wymagała jedynie jednego typu terapii. Ostatecznie, kontroli choroby nie udało się uzyskać u 3 pacjentów.

Bezpieczeństwo

W publikacji Nozieres 2011 nie przedstawiono danych odnośnie bezpieczeństwa analizowanego leku.

Zgodnie z ChPL Sandostatin LAR do bardzo często występujących działań niepożądanych oktreotydu należą: biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcie, gazy; bóle głowy; kamica żółciowa; hiperglikemia; reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Sandostatin LAR. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka i pozostaje ona nieznana.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, zaprojektowanego dla warunków określonych zleceniem MZ. Do analizy włączono badanie, w którym przedstawiono opisy przypadków pacjentów pediatrycznych z gruczolakiem przysadki wydzielającym wyłącznie hormon wzrostu (do badania nie włączono pacjentów z guzem wydzielającym PRL, ACTH, co wskazano w zleceniu MZ).

Nie zidentyfikowano badań z wyższych poziomów hierarchii doniesień naukowych, które odnosiłyby się do skuteczności lub bezpieczeństwa zastosowania oktreotydu we wnioskowanym wskazaniu.

Nie odnaleziono dowodów przedstawiających porównanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z innym aktywnym leczeniem.

W publikacji Nozieres 2011 analizowano skuteczność terapii analogami somatostatyny, jednakże nie wskazano wyników terapii oddzielnie dla oktreotydu i lanreotydu, tym samym nie jest możliwe określenie efektu stosowania ocenianej interwencji. Ponadto autorzy publikacji wskazują zróżnicowane dawkowanie (10-30 mg), podczas gdy zlecenie MZ wskazuje na dawkowanie 20 mg, które jest zgodne z dawkowaniem zalecanym w CHPL dla innych wskazań niż oceniane. Chociaż dawkowanie określone w zleceniu MZ mieści się w zakresie wskazywanym przez autorów publikacji, to nie jest możliwe określenie spodziewanych efektów terapii przy jego zastosowaniu. Na uwadze należy mieć fakt, że efekt terapii może być uzależniony od wielkości dawki leku.

Analizowany w publikacji Nozieres 2011 punkt końcowy dotyczył stężenia IGF-1, które jest precyzyjnym wskaźnikiem wydzielania hormonu wzrostu, gdyż jego stężenie odzwierciedla średnią dobową

produkcję GH, która odbywa się pulsacyjnie i zależy od szeregu uwarunkowań innych niż rytm dobowy. Niemniej jednak w przypadku choroby nowotworowej, jaką jest makrogruczolak przysadki, jej konsekwencji, poziom IGF-1 stanowi surogatowy punkt końcowy. Nie odnaleziono danych dla populacji chorych z gruczolakiem przysadki wskazujących na relację pomiędzy normalizacją poziomu IGF-1 a istotnymi klinicznie punktami końcowymi, np. przeżyciem całkowitym czy jakością życia.

W publikacji Nozieres 2011 nie analizowano punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii, wobec czego profil bezpieczeństwa terapii w ocenianym wskazaniu nie jest znany.

Efektywność technologii alternatywnych

W związku z argumentami przedstawionymi we wcześniejszej części opinii (w opisie alternatywnych technologii medycznych), nie było możliwości jednoznacznego wskazania alternatywnej technologii medycznej.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt 3-miesięcznej terapii (3 ampułkostrzykawki po 20mg) oktreotydem dla 1 pacjenta wyniesie:

- ok. █████ tys. zł brutto (cena zgodna ze zleceniem MZ)
- ok. 8,44 tys. zł brutto (przy uwzględnieniu ceny zawartej w aktualnym obwieszczeniu MZ z dnia 30.08.2019)

Koszt roczny ocenianej terapii dla jednego pacjenta wyniosłby odpowiednio █████ zł lub █████ zł.

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

Zgodnie z informacją przesłaną przez eksperta klinicznego, przewidywana liczebność populacji docelowej, której dotyczyć może wnioskowana terapia, wynosi 10 osób. Obliczony na tej podstawie koszt terapii przy założeniu wykorzystania 3 ampułkostrzykawek przez jednego pacjenta, wyniesie:

- około █████ tys. zł (cena zgodna ze zleceniem MZ)
- około 84,4 tys. zł (cena zgodna z Obwieszczeniem MZ)

Roczna terapia dla całej szacowanej populacji wyniosłaby odpowiednio █████ zł lub █████ zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne w ocenianym problemie zdrowotnym:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013
- International Radiosurgery Association (IRSA) 2004
- National Cancer Institute (NCI) 2016

Wytyczne towarzystw naukowych podkreślają, że wybór terapii w przypadku guzów przysadki zależy od ich aktywności hormonalnej.

W leczeniu guzów wydzielających hormon kortykotropowy (ACTH), zaleca się wykonanie operacji. W przypadku wystąpienia gruczolaka przysadki wydzielającego ACTH farmakoterapia jest stosowana w ramach postępowania przygotowującego do resekcji lub wspomagająco. W przypadku nieskuteczności postępowania chirurgicznego stosuje się inhibitory steroidogenezy (mitotan, metyrapon, ketokonazol i aminoglutetimid) lub analog somatostatyny (pasireotyd) oraz adrenalektomię jako ostatnią linię leczenia. Radioterapię stosuje się u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do operacji i podaje się ją jako terapię adjuwantową u pacjentów z chorobą szcztątkową lub nawracającym aktywnym guzem.

W leczeniu guzów wydzielających hormon wzrostu (GH), zaleca się wykonanie operacji. Opcjami leczenia nieoperacyjnych gruczolaków wydzielających hormon wzrostu są leki z grupy agonistów dopaminy (np. bromokryptyna, chinagolid lub kabergolina), analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) oraz jako druga linia leczenia antagoniści hormonu wzrostu (pegwisomant).

W przypadku gruczolaków wydzielających prolaktynę (PRL), stosuje się leki z grupy agonistów dopaminy (np. bromokryptyna, chinagolid lub kabergolina). Leczenie chirurgiczne stosuje się w przypadkach nietolerancji lub nieskuteczności farmakoterapii. Operacja jest zwykle zarezerwowana dla tych pacjentów, którzy nie tolerują agonistów dopaminy, którzy podczas leczenia cierpią na apopleksję przysadki lub którzy nie reagują na leczenie medyczne. Czasami guzy mogą ostatecznie wymagać zastosowania radioterapii.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie wskazują schematu postępowania w przypadku wydzielania przez guz trzech rodzajów hormonów.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.08.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3097.2019.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sandostatin LAR (oktreotyd) we wskazaniu: makrogruczolak przysadki (ICD-10: D43.0), 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 287/2019 z dnia 9 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Sandostatin LAR (oktreotyd) we wskazaniu: makrogruczolak przysadki (ICD-10: D43.0) oraz raportu nr OT.422.69.2019 Sandostatin LAR (oktreotyd) we wskazaniu: makrogruczolak przysadki (ICD-10: D43.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.