



Rekomendacja nr 80/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 listopada 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów lecniczych zawierających substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel®)”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel®)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego stanu finansowania ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel®)”.

Wyniki zaprezentowanych dowodów naukowych (pomimo zidentyfikowania pewnych uchybień w metodologii) jednoznacznie potwierdzają skuteczność lanreotydu w leczeniu akromegalii. Wykazano, że lanreotyd Autogel jest lekiem o podobnej efektywności i bezpieczeństwie jak oktreatyd Lar.

Utrzymanie finansowania lanreotydu w schorzeniu rzadkim, jakim jest akromegalia na dotychczasowych zasadach pozwoli uniknąć konsekwencji klinicznych występowania i leczenia powikłań akromegalii oraz skutecznie wpłynie na wydłużenie życia pacjentów i poprawi jego jakość

Problem zdrowotny

Akromegalia to zaburzenie hormonalne, spowodowane nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH, somatotropiny) głównie przez gruczolak przysadki wywodzący się z komórek somatotropowych. Nadmierne produkowanie GH (w <1% przypadków) może być także wynikiem pobudzenia przysadki przez somatoliberynę ektopowo wydzielaną przez guz neuroendokryny (rakowiak) oskrzela, przewodu pokarmowego lub trzustki. Nadmierne wydzielanie GH prowadzi do zwiększonej syntezy w wątrobie i tkanek obwodowych somatomedyn, głównie somatomedyny C (insulinopodobnego czynnika wzrostowego 1 – IGF-1), która pobudza układy enzymatyczne komórek stymulując ich podziały kariokinetyczne warunkujące rozrost tkanek miękkich i kości.²

W chwili rozpoznania 80% gruczolaków somatotropowych to makrogruczolaki, a ponad 70% z nich to guzy o d >2 cm. Mogą one wykazywać powolny wzrost (najczęściej u osób po 50-tym roku życia.) lub być bardziej agresywne (najczęściej u młodszych osób).²



Akromegalia jest chorobą rzadką o częstości występowania 50-70/mln i zachorowalności 4/mln rocznie. W Polsce na akromegalię choruje ok. 2 000 osób.²

Konsekwencje kliniczne akromegalii wynikają zarówno z nadmiernego wydzielania somatotropiny, jak i z objawów uciskowych powodowanych przez sam nowotwór - objawy choroby związane są z ekspansją gruczolaka przysadki (umiarkowana szybkość wzrastania) oraz uciskiem na skrzyżowanie nerwów wzrokowych i pojawiają się po kilku latach trwania choroby.²

Ze względu na długi okres czasu, jaki z reguły upływa od pierwszych objawów do rozpoznania akromegalii (według różnych źródeł: 7 lat lub średnio 8,8 lat) i podjęcia skutecznego leczenia, chorzy narażeni są na długotrwałe oddziaływanie wysokich stężeń czynników wzrostowych – m.in. IGF-1, co jest przyczyną pojawienia się zmian, które po latach prowadzą do śmierci. Osoby z nieleczoną akromegalią mają krótszą średnio o 10 lat przewidywaną długość życia, a śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i nowotworów jest 2- 4 razy większa niż w populacji ogólnej.²

Leczenie akromegalii powinno być dobierane indywidualnie przez doświadczony zespół specjalistów, po dokładnej ocenie ryzyka oraz korzyści wynikających z postępowania.

Leczenie ma na celu zmniejszenie umieralności związanej z podwyższonymi stężeniami GH i IGF-1. U chorych na akromegalię stosuje się:

1) leczenie operacyjne- metoda z wyboru, polega na usunięciu guza przez zatokę klinową, prowadzi do całkowitego wyleczenia (ocena skuteczności leczenia po 3-6 miesiącach). W wyspecjalizowanych ośrodkach skuteczność tego rodzaju leczenia waha się od 80% (w przypadku mikrogruczolaków o d <1 cm) do <50% (dla makrogruczolaków o d >1 cm).

2) leczenie farmakologiczne, analogi somatostatyny o przedłużonym działaniu- oktreotyd lub lanreotyd stosowane:

- przed usunięciem makrogruczolaka, zwłaszcza naciekającego otoczenie (w większości przypadków uzyskuje się zmniejszenie, a w ok. 50% normalizację GH, zmniejszenie guza oraz zmianę jego konsystencji),

- w przypadku braku zgody pacjenta lub przeciwwskazań do operacji, bądź małego prawdopodobieństwa skuteczności zabiegu (w celu utrzymania stężenia GH w surowicy < [2,5 µg/l] oraz zmniejszenia stężenia IGF-1 do normy dla płci i wieku). W przypadku nieskuteczności analogów somatostatyny należy dodatkowo zastosować lek dopaminergiczny, antagonistę receptora GH (pegwisomant), przeprowadzić reoperację lub rozważyć radioterapię.

3) radioterapia, stosowana w przypadku nieskutecznego leczenia operacyjnego i farmakologicznego. Normalizacja stężenia GH następuje po kilku, a nawet po 10-15 latach od zakończenia tego rodzaju terapii, dlatego do tego czasu konieczne jest leczenie analogami somatostatyny.

Według informacji przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny (wyniki badania ankietowego przeprowadzonego u 5 ekspertów klinicznych) liczba chorych z akromegalią leczonych analogami somatostatyny w Polsce to 575 (średnia) osób, według odnalezionych publikacji- to 715 pacjentów.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE, 2007) wskazuje, że w leczeniu akromegalii analogi somatostatyny o przedłużonym działaniu mogą być podawane przed leczeniem operacyjnym, przewlekłe w przypadku nieskutecznej operacji, jak też wtedy, gdy leczenie operacyjne nie jest możliwe (przeciwwskazania, brak zgody pacjenta na leczenie chirurgiczne).

Leczenie analogami somatostatyny w akromegalii prowadzi do normalizacji wydzielania GH u 50-60%, IGF-1 u 60-70%, zmniejszenia wielkości guza u 20-80% leczonych, zmniejszenia nasilenia zaburzeń metabolicznych oraz obniżenia zagrożenia zgonem.

Operacyjne zmniejszenie wielkości guza (niecałkowita resekcja) poprawia skuteczność późniejszego leczenia analogami somatostatyny.

Przedoperacyjne zastosowanie analogów somatostatyny zmniejsza wydzielania GH i IGF-1, a tym samym obniża nasilenie zaburzeń metabolicznych, których obecność zwiększa częstość powikłań i nasila ryzyko operacyjne. Ponadto zmniejsza wielkość guza i upłynnia jego konsystencję, ułatwiając postępowanie neurochirurgiczne; zmniejsza obrzęk tkanek miękkich i skłonność do bezdechu

śródsennego, co ma znaczenie przy intubacji chorych i w opiece okołoperacyjnej. Jest to szczególnie istotne u chorych z zastoinową niewydolnością serca, w przebiegu kardiomiopatii akromegalicznej, ciężkiego bezdechu oraz przy kłopotach z intubacją lub w przypadku zaburzeń oddechowych.

Przed leczeniem operacyjnym proponuje się podawanie domięśniowo analogu somatostatyny o przedłużonym działaniu (oktreotyd Lar w dawce 20 mg, a następnie 30 mg lub odpowiadające dawki lanreotyd Autogel 90/120 mg co 4 tygodnie) w celu normalizacji lub możliwie maksymalnego obniżenia stężeń GH i IGF-1. Czas leczenia w przypadku mikrogruczolaków wynosiłby ≥ 3 miesiące, a w przypadku makrogruczolaków ≥ 6 miesięcy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Somatuline Autogel® jest przeznaczony do długotrwałego leczenia chorych na akromegalię, gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu GH i/lub insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 pozostaje nieprawidłowe po operacji i/lub radioterapii oraz u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i/lub zastosowanie radioterapii. Celem postępowania terapeutycznego w akromegalii jest obniżenie poziomów GH i IGF-1, i o ile jest to możliwe, doprowadzenie ich do wartości prawidłowych. Lanreotyd jest wskazany w leczeniu objawów związanych z akromegalią oraz objawów związanych guzami neuroendokrynnymi.³

Lanreotyd to analog naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Podobnie, jak somatostatyna jest on inhibitorem różnych funkcji endokrynnych, neuroendokrynnych, egzokrynnych oraz parakrynnych. Różni się od niej znacznie wyższą aktywnością i dłuższym czasem działania. Wykazuje wysokie powinowactwo do SSTR (ludzki receptor somatostatyny) 2, 3 i 5 oraz obniżone – do SSTR 1 i 4. Uważa się, że działanie lanreotydu na SSTR 2 i 5 jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za zahamowanie wydzielania GH.²

Produkt leczniczy Somatuline Autogel® był już przedmiotem prac AOTM. Na posiedzeniu 10 września 2008 r. przedstawiono wyniki raportu AOTM-AOO14 „Lanreotyd (Somatuline Autogel®) w leczeniu akromegalii u dorosłych”, przygotowanego na zlecenie Ministra Zdrowia (pisma z dnia 03.01.2008 r., znak: MZ-PL-4650-6132-1/CK/08 i 11.01.2008 r., znak: MZ-PL-4650-6132-2/CK/08), a Rada Konsultacyjna wydała uchwałę rekomendującą finansowanie ze środków publicznych lanreotydu (Somatuline Autogel®) w leczeniu akromegalii i gigantyzmu.²

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia dotyczy świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotidum”.²

W Polsce Somatuline Autogel® (lanreotyd) jest zarejestrowany w leczeniu akromegalii i jej objawów oraz w leczeniu objawów guzów neuroendokrynnych i znajduje się na wykazie leków i wyrobów medycznych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej, ze względu na choroby, o których mowa w § 1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 r. (Dz. U. z 2010 r. Nr 253, poz.1699), w tym przypadku – akromegalię.²

Lanreotyd jest także finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów z rozpoznaniami: rak przełyku, nowotwór złośliwy żołądka, nowotwór złośliwy jelita cienkiego, nowotwór złośliwy jelita grubego, nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, nowotwór złośliwy odbytnicy, nowotwór złośliwy trzustki, nowotwór złośliwy innych i niedokładnie określonych narządów trawiennych, nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych i w innych zaburzeniach endokrynologicznych.²

Efektywność kliniczna

Analizę efektywności klinicznej oparto głównie o wyniki umiarkowanej i niskiej jakości, według skali GRADE (jedynych dostępnych dowodów naukowych), gdzie horyzonty czasowe badań wahały się od 24 tygodni do roku, a liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła od 7 do 25. Pacjenci włączani do badań w większości byli wcześniej z powodzeniem leczeni oktreotydem przez okres od ≥ 4 miesięcy do ok. 2,8 lat, natomiast lanreotyd podawano od 24 tygodni do maksymalnie 1 roku. W wyniku przeprowadzonych wyszukiwań własnych w bazach medycznych, włączono 1 odnalezione

badanie retrospektywne, które zostało opublikowane po zakończeniu prac nad analizą efektywności klinicznej, które jednak nie zmieniło wnioskania z przedłożonego raportu.²

Uzyskane wyniki wskazały na podobną skuteczność zastosowanych terapii. Spośród 6 analizowanych badań (1 RCT *cross over* i 5 prospektywnych sekwencyjnych) porównujących wyniki uzyskane w czasie stosowania Somatuline Autogel® oraz podczas podawania Sandostatin Lar®, w 1 badaniu wykazano istotne statystycznie obniżenie średniego stężenia GH po zastosowaniu LAN Autogel w końcowych wizytach w porównaniu do wartości początkowych (koniec okresu *wash-out*) (Ronchi 2007: $p < 0,01$). W jednym badaniu uzyskano istotnie statystycznie wyższe różnice zmian GH podczas stosowania OCT Lar, niż różnice zmian GH podczas podawania LAN Autogel, wskazując na większy wpływ OCT Lar na redukcję GH. (RCT – Andries 2008: $p = 0,005$). W trzech badaniach wykazano znamienne statystycznie obniżenie stężenia IGF-1 w końcowych wizytach (po podaniu LAN Autogel) w porównaniu do wartości wyjściowych (po podaniu OCT Lar/koniec okresu *wash-out*) (Kelly 2010: $p < 0,05$ i $p < 0,02$; Ronchi 2007: $p < 0,05$; Ashwell 2004: $p = 0,027$). W jednym badaniu wykazano istotny statystycznie wzrost odsetka chorych, którzy uzyskali kontrolę leczenia ($GH < 5$ mU/l i prawidłowy IGF-1) na zakończenie badania (po podaniu LAN Autogel) w porównaniu do okresu początkowego (po podaniu OCT Lar) (Ashwell 2004: $p = 0,003$).²

Bezpieczeństwo stosowania

Z materiałów przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny wynika, że miejscowe działania niepożądane występowały znamienne statystycznie rzadziej po podaniu LAN Autogel niż po OCT Lar (badanie Alexopoulou 2004: $p < 0,001$). Ponadto w badaniach najczęściej obserwowano działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, w miejscu wstrzyknięcia (łagodne/umiarkowane), a także przypadki bólów i kamicy żółciowej, które należą do bardzo częstych bądź częstych działań notowanych w charakterystyce produktu leczniczego Somatuline Autogel® oraz są charakterystyczne dla tej grupy leków – analogów somatostatyny²

W charakterystyce produktu leczniczego znajduje się informacja o mogących pojawiać się bardzo często działaniach niepożądanych: kamicy żółciowej, biegunkach lub wolnych stolcach, bólach brzucha, nudnościach, wymiotach, wzdęciach i niestrawności oraz bólach głowy. Często natomiast występuje: bradykardia i zatokowa, hipo lub hiperglikemia, anoreksja, zaburzenia tolerancji glukozy, zawroty głowy, zmęczenie i zaparcia, odczyny w miejscu wstrzyknięcia oraz podwyższony poziom bilirubiny.³

Efektywność kosztowa

W przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny analizie minimalizacji kosztów porównano koszty związane z produktem leczniczym Somatuline Autogel® do kosztów – Sandostatin Lar®. Przyjęto w niej perspektywę wspólną (płatnik + pacjent) wyliczając miesięczny koszt terapii (koszt nabycia i podania produktów).

W związku z nieprawidłowym sposobem wyliczenia kosztów podania długo działających analogów somatostatyny, należy wziąć pod uwagę jedynie koszty leków. Według autorów analizy ekonomicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny, w wyniku zastosowania Somatuline Autogel® zamiast Sandostatin Lar®, można uzyskać oszczędność w wysokości ■■■ PLN/pacjenta/28 dni (koszt nabycia leku w przeliczeniu na 1 chorego w okresie 28 dni oszacowano: w przypadku Somatuliny Autogel® na ■■■ PLN, a w przypadku Sandostatin Lar® na ■■■ PLN). Należy mieć na uwadze, że powyższe oszczędności obliczono w oparciu o dane dotyczące dawkowania z badania Ronchi 2007 (produkt leczniczy Somatuline Autogel® podawany jest tylko w dawce 120 mg co 4, 6 i 8 tygodni), jednak nie wiadomo, czy odzwierciedlają one obecną praktykę kliniczną (brak wiarygodnych danych naukowych).²

Wpływ na system ochrony zdrowia

W analizie wpływu na budżet obliczono koszty ponoszone przez płatnika publicznego w kolejnych czterech latach 2010-2013 (pomimo funkcjonującego współpłacenia). W scenariuszu podstawowym założono, że udział w rynku produktu leczniczego Somatuline Autogel® i Sandostatin Lar® nie ulega zmianie w kolejnych latach (według danych z IMS z okresu I-VII 2010 r. – założenie nie odzwierciedla

trendów istniejących na rynku). Koszty „nabycia leków” według materiałów przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny wyniosą: ■ PLN w 2010 r., ■ PLN w 2011 r., ■ PLN w 2012 r., ■ PLN w 2013 r. Należy mieć na uwadze, że wyliczając koszt Somatuline Autogel® w dawce 120 mg przyjęto założenie odnośnie podawania produktu w dłuższych odstępach czasu, którego nie uzasadniono w wiarygodny sposób, co zaniża koszty ponoszone przez płatnika publicznego.²

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne (polskie i zagraniczne) zalecają stosowanie analogów somatostatyny, w tym produktu leczniczego Somatuline Autogel® w leczeniu pacjentów z akromegalią. Odnalezione rekomendacje finansowe (w tym z Francji, Wielkiej Brytanii, Kanady, Nowej Zelandii, Australii, Austrii) rekomendują finansowanie niniejszego produktu leczniczego w przedmiotowym wskazaniu.² Produkt leczniczy Somatuline Autogel® nie jest finansowany ze środków publicznych w Nowej Zelandii, Estonii, na Litwie i w Rumunii (w niższej dawce).²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29 stycznia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-193/GB/10) uzupełnione pismem z dnia 25 sierpnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-455/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel®)”, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 95/2011 z dnia 7 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel®)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 95/2011 z dnia 7 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel®)”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-0317. Somatuline Autogel® (lanreotyd) w leczeniu pacjentów z akromegalią. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.