



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Somavert (pegwisomant) w
leczeniu akromegalii**
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0396

Warszawa, styczeń 2011

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad raportem nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

W raporcie wykorzystano opinie uzyskane od następujących ekspertów klinicznych, którzy na podstawie deklaracji konfliktu interesów zostali przez Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych dopuszczeni do udziału w ocenie:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy analiz przedłożonych przez wnioskodawcę:

- [REDACTED], „Somavert® (pegwisomant) u chorych z akromegalią, u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1”, Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, Wersja 1.0, [REDACTED] 2010.
- [REDACTED], „Somavert® (pegwisomant) u chorych z akromegalią, u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1”, Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, [REDACTED] 2010.

Zastosowane skróty:

ALS – jednostka kwaso-labilna

GH, hGH – (ang. Human Growth Hormone) hormon wzrostu

GHRA – (ang. growth hormone receptor antagonist) antagonist receptora hormonu wzrostu

IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1

IGFBP-3 – (ang. insulin-like growth factor binding protein), białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu

OGTT – (ang. Oral Glucose Tolerance Test) doustny test tolerancji glukozy

PEG, PGV – pegwisomant

PRL – prolaktyna

rec. DA – receptor dopaminy

SMR – (ang. standardised mortality ratio) standaryzowany współczynnik umieralności

SA – analogi somatostatyny

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	9
2.2.	Problem zdrowotny	9
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia	11
2.2.2.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	12
2.2.3.	Opis świadczeń alternatywnych	12
2.2.4.	Liczebność populacji wnioskowanej	12
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	13
2.3.1.	Interwencje	13
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	13
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	13
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	13
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	13
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	13
2.3.2.	Komparatory	13
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach	13
2.3.2.2.	Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona wnioskowaną interwencją	14
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce	14
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce	15
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce	15
3.	Opinie ekspertów	16
3.1.	Opinie ekspertów	16
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	18
4.1.	Rekomendacje kliniczne	18
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	21
5.	Finansowanie ze środków publicznych	23
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	23
6.	Wskazanie dowodów naukowych	24
6.1.	Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo	24
6.1.1.	Kompletność dowodów naukowych	24
6.1.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	24
6.1.3.	Wyniki	25
6.1.3.1.	Efektywność kliniczna	25
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu	25
6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	36

6.1.3.2.1. Informacje z raportu	36
6.1.3.2.2. Informacje z innych źródeł	41
6.2. Efektywność ekonomiczna	41
6.2.1. Kompletność dowodów naukowych	41
6.2.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	41
6.2.3. Wyniki	41
6.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia.....	47
6.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	47
6.3.2. Wyniki	47
6.3.2.1. Informacje z raportu	48
6.3.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	49
7. Podsumowanie	50
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	50
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej	50
8. Załączniki	54

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 20.04.2010,
(MZ-PL-460-8365-246/GB/10)

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 28.02.2011

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert

Typ zlecenia:

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

pegwisomant (Somavert®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Leczenie akromegalii

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. Bromocriptinum
 - Bromergon / LEK PHARMACEUTICALS D.D., SŁOWENIA / SANDOZ GMBH, AUSTRIA
 - Bromocorn / FILOFARM F.S.P., POLSKA
 - Parlodel / AVRENTIM SP. Z O.O., POLSKA
2. Quinagolidum
 - Norprolac / FERRING ARZNEIMITTEL GMBH, NIEMCY
3. Lanreotidum
 - Somatuline Autogel / BEAUFOUR IPSEN PHARMA, FRANCJA
4. Cabergolinum
 - Cabergoline 0,5 / ARROW POLAND S.A., POLSKA
 - Dostinex / DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA / PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA / INPHARM SP Z O.O., POLSKA
5. Octreotidum
 - Sandostatin Lar; Sandostatin / NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY

Źródło: Biuletyn informacji o lekach, strona internetowa Ministerstwa Zdrowia <http://www.mzios.gov.pl/>

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM, o której mowa w art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. nr 164 poz. 1027 z późn. zm.) odnośnie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego (jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej): **leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert® (pegwisomant)** na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 19 kwietnia 2010r. (pismo znak: MZ-PL-460-8365-246/GB/10) **w terminie do 28.02.2011r.** Źródło: AW-1

Propozycja scenariuszy refundacyjnych dla preparatu Somavert (pegwisomant), przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny

1. Scenariusz aktualny oznaczający brak finansowania leczenia pegwisomantem ze środków publicznych w programie terapeutycznym.
2. Scenariusz nowy, w którym pegwisomant zostanie objęty finansowaniem z budżetu płatnika publicznego w ramach programu terapeutycznego leczenia akromegalii u chorych leczonych uprzednio operacyjnie, z zastosowaniem radioterapii oraz analogów somatostatyny, a mimo to nie uzyskujących normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy.



We wnioskowanym wskazaniu Rada Konsultacyjna wydała dotychczas 1 stanowisko/rekomendację (Tabela 1).

Tabela 1. Zestawienie stanowisk/rekomendacji Rady Konsultacyjnej dotyczących preparatów leczniczych w leczeniu akromegalii (<http://aotm.gov.pl/>).

Data i nr stanowiska / rekomendacji	Preparat	Rekomendacja i uzasadnienie
Uchwała nr 45/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.	Lanreotyd (Somatuline Autogel®)	RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych lanreotydu (Somatuline Autogel®) w leczeniu akromegalii i gigantyzmu. Z uwagi na porównywalną skuteczność lanreotydu do innych analogów somatostatyny, prostszy sposób podawania, a także niższy koszt leczenia i wynikające z tego oszczędności dla płatnika publicznego uzasadnione jest finansowanie leczenia tym preparatem ze środków publicznych.

W chwili obecnej w AOTM prowadzone są prace nad oceną następujących preparatów stosowanych w leczeniu akromegalii:

- Ocreotidum (Sandostatin, Sandostatin Lar) - na podstawie art. 31e ust 1, art. 31f ust. 5 oraz 31h Ustawy;
- Lanreotidum (Somatuline Autogel®) - na podstawie art. 31e ust 1, art. 31f ust. 5 oraz 31h Ustawy.

2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Grupa farmakoterapeutyczna: inne hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, kod ATC: H01AX01.

Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonistą receptora hormonu wzrostu. Pegwisomant wiąże się z receptorami hormonu wzrostu na powierzchni komórki blokując wiązanie się hormonu wzrostu z receptorem i zapobiegając przekazaniu sygnału do wnętrza komórki. Pegwisomant jest wysoce wybiórczy dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, w tym z receptorem dla prolaktyny. Zahamowanie działania hormonu wzrostu przez pegwisomant prowadzi do obniżenia stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu - I (IGF-I) w surowicy, jak również innych powstających w wyniku stymulacji hormonalnej białek takich jak wolne IGF-I, wrażliwa na działanie kwasu podjednostka IGF-I (ALS) i białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 3 (IGFBP-3).

Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu akromegalii. W zależności od schematu dawkowania preparatu, dostępne są następujące dawki: 10 mg, 15 mg i 20 mg.

Początkową, nasycającą dawkę – 80 mg pegwisomantu, należy podać podskórnie pod nadzorem lekarza. Następnie 10 mg preparatu Somavert rozpuszczonego w 1 ml rozpuszczalnika należy podawać raz na dobę w iniekcji podskórnej.

Należy codziennie zmieniać miejsce wstrzyknięcia, aby zapobiec wystąpieniu lipohipertrofii.

Dawki należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-I w surowicy. Należy mierzyć stężenia IGF-I w surowicy co 4 do 6 tygodni i odpowiednio zwiększać dawkę o 5 mg/dobę tak, aby utrzymywać stężenia IGF-I w zakresie właściwym dla wieku i uzyskać optymalną odpowiedź terapeutyczną. Maksymalna dawka wynosi 30 mg/dobę.

Modyfikacja dawki u osób w podeszłym wieku nie jest wymagana, brak danych dotyczących stosowania u dzieci. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania preparatu Somavert u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Specjalne ostrzeżenia:

Guzy przysadki wydzielające hormon wzrostu mogą czasem rozrastać się wywołując poważne powikłania (np. ograniczenie pola widzenia). Leczenie preparatem Somavert nie zmniejsza rozmiarów guza. Wszyscy pacjenci z guzem przysadki powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą w czasie leczenia, aby zaobserwować ewentualny rozrost guza. Stosowanie preparatu Somavert może spowodować niedobór hormonu wzrostu, mimo że obserwowane stężenia hormonu wzrostu będą podwyższone. Należy monitorować stężenia IGF-I w surowicy i utrzymywać je w zakresie odpowiednim do wieku poprzez dostosowanie dawek leku Somavert.
Źródło: AW-4

2.2. Problem zdrowotny

ICD-10: E22.0 Akromegalia i gigantyzm przysadkowy

Akromegalia to powiększenie twarozczaszki, rąk i stóp, rozrost tkanek miękkich, kości oraz narządów wewnętrznych w następstwie nadmiernego wydzielania hormonu wzrostu przez gruczolak przysadki wywodzący się z komórek somatotropowych (gruczolak - guz pochodzenia monoklonalnego, powstały w wyniku mutacji pojedynczej komórki).

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.

Gruczolaki przysadki wywodzące się z komórek somatotropowych są główną przyczyną nadmiernego wydzielania GH prowadzącego do objawów akromegalii. W <1% przypadków nadmierne wydzielanie GH jest spowodowane pobudzeniem przysadki przez somatoliberynę ektopowo wydzielaną przez guza neuroendokrynnego (rakowiaka) oskrzela, przewodu pokarmowego lub trzustki. Konsekwencje kliniczne schorzenia wynikają zarówno z nadmiernego wydzielania GH, jak i z objawów uciskowych powodowanych przez sam nowotwór. Nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu prowadzi do zwiększonej syntezy somatomedyn w wątrobie i tkankach obwodowych, głównie somatomedyny C (IGF-1). IGF-1 stymuluje podziały komórkowe w tkankach docelowych, czego efektem jest rozrost tkanek miękkich i kości, powiększanie się dystalnych części twarzy i kończyn, trzewi, kąta żuchwy z szerokim rozstawieniem i wypadaniem zębów. Występują: pogrubienie skóry, osłabienie mięśni, nadmierne pocenie się, zmiany zwyrodnieniowo-zniekształcające układu ruchu, zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia miesiączkowania u kobiet, a impotencja u mężczyzn. Choroba jest związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, zaburzeń metabolicznych i możliwością wystąpienia chorób nowotworowych, które w istotny sposób doprowadzają do skrócenia życia i pogorszenia jego komfortu. Ich konsekwencją jest zwiększona umieralność chorych na akromegalię, (2-3-krotnie większa niż u innych osób tej samej płci i w tym samym wieku). Powolne wzrastanie guza i stopniowe pojawianie się charakterystycznych zmian wyglądu chorych powoduje opóźnienie w rozpoznaniu choroby szacowane na około 10 lat. Źródło: AW-5, 6, 7, 8

Leczenie

Głównym celem leczenia jest zmniejszenie umieralności związanej ze zwiększonymi stężeniami GH i IGF-1. Obecnie dostępne są następujące możliwości leczenia tej choroby: leczenie chirurgiczne z dostępu przez zatokę klinową, radioterapia oraz leczenie farmakologiczne. To ostatnie obejmuje zastosowanie agonistów dopaminy (bromokryptyna, kabergolina, kwinagolid), analogów somatostatyny o powolnym uwalnianiu (octreotyd, lanreotyd) oraz antagonisty receptora dla hormonu wzrostu - pegwisomant. Wszystkie wymienione formy leczenia mają na celu kontrolę choroby przez zmniejszenie wydzielania hormonu wzrostu i zmniejszenie wielkości guza. Decyzja dotycząca wyboru leczenia zależy od wieku, ciężkości akromegalii oraz stwierdzanych powikłań. Powinna również uwzględniać ryzyko związane z wyborem każdej z form terapii. Celem leczenia jest normalizacja wydzielania GH, co przywraca oczekiwaną długość życia, zmniejsza częstość powikłań, wyrównuje zaburzenia metaboliczne i poprawia jakość życia.

Zgodnie z obecnymi zaleceniami, **postępowaniem z wyboru w akromegalii**, szczególnie w grupie chorych z mikrogruczolakiem (średnica guza poniżej 10 mm) oraz makrogruczolakiem (guz o średnicy powyżej 10 mm) zlokalizowanego wewnątrzsiodłowo, to przezklinowa resekcja guza wydzielającego GH. Leczenie chirurgiczne jest również niezbędne w przypadku znacznego pogorszenia pola widzenia oraz wtedy, kiedy dochodzi do nadciśnienia śródczaszkowego oraz udaru przysadki. Skuteczność zabiegu neurochirurgicznego zależy od wielkości guza i jego lokalizacji oraz od wyjściowego stężenia GH; w przypadku mikrogruczolaków osiąga 61–91%, zaś makrogruczolaków — 23–53%. Mając na uwadze, że u 70% chorych na akromegalię guz ma charakter makrogruczolaka, leczenie operacyjne nie daje możliwości pełnego wyleczenia u większości chorych.

Leczeniem zachowawczym z wyboru jest zastosowanie analogów somatostatyny zarówno w terapii pierwszego wyboru, jak i u chorych operowanych. Poza skutecznością w monoterapii akromegalii, analogi somatostatyny poprawiają również efektywność innych form leczenia. Leczenie analogami somatostatyny w akromegalii prowadzi do normalizacji wydzielania GH u 50–60% pacjentów, insulinopodobnego czynnika wzrostu — u 60–70%, zmniejszenie wielkości guza — u 20–80% leczonych, zmniejszenia nasilenia zaburzeń metabolicznych oraz obniżenia zagrożenia zgonem. Zmniejszenie wielkości guza jest trudne do przewidzenia i nie zawsze towarzyszy obniżeniu się stężeń GH i IGF-1. Najlepszym wskaźnikiem oceniającym przewidywane zmniejszenie wielkości guza jest stężenie IGF-1 obserwowane po zastosowaniu analogu somatostatyny. Rzadziej niż w 5% przypadków opisuje się zwiększenie wielkości gruczolaka, mimo leczenia analogami somatostatyny. Operacyjne zmniejszenie wielkości guza (niecałkowita resekcja) poprawia skuteczność późniejszego leczenia analogami somatostatyny.

Jeśli podawanie analogu somatostatyny w monoterapii nie przynosi zadawalającej poprawy, należy zwiększyć dawkę leku lub częstość jego podawania, rozważyć zastosowanie analogu somatostatyny w pompie infuzyjnej lub dodatkowo włączyć agonistę dopaminy. Powszechnie przyjmuje się, że skuteczność agonistów dopaminy w leczeniu akromegalii jest mniejsza niż analogów somatostatyny oraz pegwisomantu, jednak w przeciwieństwie do tych leków mogą być one stosowane doustnie, zaś koszty leczenia tą grupą leków są zdecydowanie najniższe. Istnieją dane przemawiające za tym, że podawanie agonistów dopaminy łącznie z analogami somatostatyny może poprawić efektywność leczenia.

U chorych, u których pomimo stosowania farmakoterapii cechy akromegalii nadal występują, należy rozważyć: radioterapię, leczenie radiochirurgiczne lub ponowny zabieg operacyjny. Za postępowanie ostatniego wyboru uważa się zastosowanie pegwisomantu.

Radioterapia nie jest uznawana za postępowanie z wyboru w leczeniu akromegalii z uwagi na umiarkowaną efektywność (normalizacja stężenia GH następuje po kilku albo nawet kilkunastu latach od zakończenia radioterapii, więc do tego czasu konieczne jest leczenie analogami somatostatyny) oraz ryzyko objawów niepożądanych (powikłań popromiennych). Jest za to uważana za leczenie wspomagające w przypadkach, w których postępowanie chirurgiczne ma charakter nieradykalny lub istnieją przeciwwskazania do jego przeprowadzenia, zaś leczenie farmakologiczne nie jest w pełni efektywne lub związane jest z wystąpieniem objawów niepożądanych.

Pegwisomant w przeciwieństwie do innych form leczenia zachowawczego nie hamuje wydzielania GH, lecz blokuje jego działanie na poziomie receptora. Efektem zastosowania pegwisomantu jest obniżenie stężenia IGF-1 oraz poprawa w zakresie większości klinicznych objawów akromegalii. Leczenie nie wpływa jednak na rozmiar guza przysadki i wydzielanie GH - przyczynę akromegalii.

W ostatnich latach coraz większą uwagę wzbudza możliwość skojarzonego podawania pegwisomantu oraz analogów somatostatyny. Zastosowanie tych ostatnich hamuje wydzielanie GH i tym samym powoduje synergistyczny efekt z pegwisomantem w stosunku do IGF-I. Ponadto analog somatostatyny, obniżając stężenie insuliny w żyłach wrotnej, i wtórnie powodując zmniejszenie liczby receptorów dla GH w wątrobie, doprowadza do rozwoju oporności na GH, a tym samym potęguje działanie pegwisomantu. Istnieją również nieliczne dane przemawiające za celowością kojarzenia leczenia pegwisomantem i agonistami dopaminy.

Źródło: AW-6, AW-7, AW-8, AW-9

Epidemiologia

Częstość występowania: 50-70 / mln, zachorowalność – 4 / mln rocznie. W Polsce na akromegalię choruje ~ 2000 osób. Według niektórych źródeł akromegalia może dotyczyć do 130 osób / milion lub nawet 1000 osób / milion jeśli chodzi o akromegalię biochemiczną (zdefiniowaną jako podwyższony poziom IGF-I). Główną przyczyną zgonów w akromegalii są zdarzenia sercowo-naczyniowe (60%), następnie choroby układu oddechowego (25%) i nowotwory (15%). *Źródło: AW-5, AW-10, AW-14*

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia

Wnioskowana technologia medyczna – ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia. *Źródło: AW-11*

„Leczenie powoduje zmniejszenie artralgi, potliwości, bólów głowy, zaburzeń oddechowych, wygodną dla pacjenta zmianę sposobu leczenia cukrzycy co wpływa na poprawę stanu zdrowia i jakości życia.

Przewidywane efekty leczenia to:

1. Ustępowanie zmian w obrębie serca i układu naczyniowego, takich jak przerost serca, zaburzenia kurczliwości, nadciśnienie tętnicze; można spodziewać się zatem obniżenia częstości powikłań takich jak niewydolność serca – ważna przyczyna zgonów chorych na akromegalię.
2. Zmniejszenie zaburzeń oddychania podczas snu.
3. Ustępowanie zmian w układzie ruchu, w tym zespołu cieśni nadgarstka.
4. Ustępowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, cukrzycy.” *Źródło: AW-12*

Pegwisomant powinien być stosowany w wybranych najcięższych przypadkach akromegalii nie poddających się leczeniu farmakologicznemu przy użyciu analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu. *Źródło: AW-13*

2.2.2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Przedwczesny zgon. *Źródło: AW-11*

„Leczenie przynosi subiektywną poprawę, co przekłada się na zmniejszenie przewlekłego cierpienia i poprawę jakości życia. Brak pewnych dowodów o wpływie na ryzyko przedwczesnego zgonu. Wcześniejsze obserwacje kliniczne wskazywały na zmniejszenie ryzyka zgonu związane z obniżeniem / normalizacją stężeń hGH podczas / po leczeniu. Brak na dziś danych na temat wpływu obniżenia stężeń IGF-1 podczas leczenia pegwisomantem na ryzyko przedwczesnego zgonu w akromegalii. Na podstawie dotychczasowych obserwacji nie można ocenić wpływu terapii GHRA na czas przeżycia, choć można oczekiwać, że korzystne efekty w układzie krążenia, oddechowego i przemiany węglowodanowej mogą zmniejszyć ryzyko przedwczesnego zgonu towarzyszące akromegalii. Ocenę utrudnia fakt, że równocześnie w ostatnich latach istotnie zmniejszyło się ryzyko przedwczesnego zgonu związane z akromegalią.” *Źródło: AW-12*

Źle kontrolowana akromegalia prowadzi do przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy, przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby, obniżenia jakości życia. *Źródło: AW-13*

W akromegalii częstym zjawiskiem jest insulinooporność prowadząca do upośledzonej tolerancji glukozy (w związku z tym jest jednym z głównych czynników wpływających na progresję chorób sercowo-naczyniowych w akromegalii) oraz cukrzyca typu 2 w związku z nadmiarem GH. Cukrzyca typu 2 u pacjentów z akromegalią pojawia się częściej niż w populacji ogólnej i kształtuje się na poziomie 19–56%, natomiast upośledzona tolerancja glukozy (*impaired glucose tolerance – IGT*) występuje u 16–46% z nich. Na podstawie badania przeprowadzonego w Polsce z udziałem 220 pacjentów z rozpoznaną akromegalią stwierdzono, że występowanie cukrzycy typu 2 jest u tych chorych 3,7 razy częstsze niż w populacji ogólnej (20 vs 5,37%). *AW-14*

2.2.3. Opis świadczeń alternatywnych

2.2.4. Liczebność populacji wnioskowanej

„Akromegalia - chorobowość około 70-80 przypadków na 1 mln. W Polsce około 2700-3000 przypadków. Zapadalność około 4 przypadki na 1 mln rocznie. W Polsce około 150 przypadków rocznie. Do leczenia antagonistą receptora GH szacunkowo może się kwalifikować 30-50 pacjentów.” *Źródło: AW-11*

„Chorobowość w akromegalii wg danych z piśmiennictwa z ostatnich lat (The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009,23:543-54) wynosi 130 przypadków na milion mieszkańców. Rocznie przybywa ok. 5 przypadków na milion mieszkańców. (Holdaway IM, Rejasoorya C: Epidemiology of acromegaly. Pituitary 1999,2:29-41).” *Źródło: AW-13*

Według Autorów analizy wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego, maksymalna liczba chorych, którzy będą mogli zostać włączeni każdego roku do programu terapeutycznego wynosi 72 osoby w wariantcie podstawowym oraz 26 i 101 osób w wariantcie minimalnym i maksymalnym. *Źródło: AW-15*

Liczba pacjentów z rozpoznaniem E22.0 (akromegalia i gigantyzm przysadkowy) wyniosła według danych NFZ [REDAKTOWANE]. Źródło: AW-26

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W dniu 13 listopada 2002 roku KE przyznała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Somavert na terenie UE. Pozwolenie odnowiono we 20 września 2007 roku. Numery pozwoleń:

EU/1/02/240/001 (10mg)

EU/1/102/240/002 (15 mg)

EU/1/02/240/003-004 (20mg)

13 lutego 2001 roku Somavert otrzymał status leku sierocego w leczeniu akromegalii (decyzja nr EU/3/01/023)

Źródło: AW-4, AW-16

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Leczenie pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-I lub nie tolerowali oni takiej terapii. Źródło: AW-4

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Leczenie akromegalii. Źródło: AW-1

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

„Akromegalia.” Źródło: AW-11, AW-13

„Oporna na leczenie akromegalia (1. Występuje brak poprawy po leczeniu analogami SS, kabergoliną oraz leczeniu operacyjnym. 2. Występuje wznowa po leczeniu operacyjnym ze stwierdzoną jej opornością na ww. leczenie farmakologiczne, a jednocześnie gdy warunki anatomiczne uniemożliwiają reoperację i doszczętne usunięcie guza. 3. Występuje nietolerancja lub poważne działanie uboczne podczas stosowania analogów SS i agonistów DA).” Źródło: AW-12

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach

„Leczenie operacyjne, leczenie analogami somatostatyny, leczenie agonistami dopaminy, napromieniowanie guza przysadki.” Źródło: AW-11

„Leczenie długo działającymi analogami somatostatyny przedoperacyjne i pooperacyjne.

Leczenie neurochirurgiczne: przezklinowe, rzadko przezczaszkowe resekcje guza przysadki.

Leczenie naświetlaniami – frakcjonowana radioterapia okolicy siodła tureckiego oraz inne nowoczesne metody radioterapii.

Leczenie wspomagające agonistami receptora dopaminergicznego (bardzo mała skuteczność).” *Źródło: AW-12*

„1. Leczenie chirurgiczne akromegalii

2. Leczenie farmakologiczne: stosowanie analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu, stosowanie pegwisomantu łącznie z analogami somatostatyny, agonistów dopaminy (głównie kabergoliny)

3. Radioterapia.” *Źródło: AW-13*

2.3.2.2. *Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona wnioskowaną interwencją*

„Żadna z wymienionych nie zostanie w pełni zastąpiona przez wnioskowaną technologię, możliwe jest jedynie uzupełnienie wyżej wymienionych przez wnioskowaną technologię w uzasadnionych przypadkach celem zwiększenia skuteczności terapii.” *Źródło: AW-11*

„1. Nie widzę wskazań do zastępowania przez podawanie pegwisomantu zamiast innych przyjętych i sprawdzonych metod leczenia. Leczenie antagonistą receptora hGH pegwisomantem może być wykorzystane w przypadkach nieskuteczności wymienionych w pkt.2.3.2.1 metod.

2. W kilku ośrodkach w przypadkach nie poddających się konwencjonalnemu leczeniu z dobrym skutkiem stosowano łącznie maksymalne dawki analogu SS + pegwisomant, co umożliwiło obniżenie dawki tego ostatniego i zmniejszenie częstości wstrzyknieć z uzyskaniem poprawy klinicznej w przypadkach opornych. Łączne stosowanie leków z tych dwóch grup budzi nadzieję na zwiększenie efektywności leczenia farmakologicznego z równoczesnym zahamowaniem wzrostu lub regresja guza przysadki.

Skojarzone stosowanie analogów SS i pegwisomatu w szczególnie trudnych przypadkach może spowodować obniżenie kosztów leczenia. Temat ten wymaga dalszych badań klinicznych.” *Źródło: AW-12*

„Pegwisomant w wybranych przypadkach (nieskuteczne prowadzenie akromegalii pomimo leczenia chirurgicznego oraz stosowania analogów somatostatyny - nie uzyskuje się spadku stężenia IGF-I do wartości referencyjnych dla wieku pacjenta) doprowadza do obniżenia stężenia IGF-I. Wskazane jest wtedy łączne podawanie analogów somatostatyny i pegwisomantu.” *Źródło: AW-13*

2.3.2.3. *Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce*

„Leczenie operacyjne.” *Źródło: AW-11*

„Nie widzę takiej możliwości. Leczenie agonistami rec DA jest najmniej kosztochłonne, ale mało skuteczne, głównie w guzach mieszanych wydzielających głównie PRL, a w mniejszym stopniu hGH.

Istnieją zasadnicze różnice w mechanizmach i skutkach działania analogów SS i pegwisomantu.

Wcześniej i nadal stosowane leczenie farmakologiczne analogami SS powoduje zmniejszenie wydzielania hormonu wzrostu, stężeń IGF 1 i nierzadko częściową regresję guza, pegwisomant natomiast powoduje wzrost stężenia hGH, obniżenie stężeń IGF 1 i może przyczynić się do powiększenia masy guza.” *Źródło: AW-12*

„Leczenie neurochirurgiczne akromegalii - usunięcie guza drogą transfenoidalną.” *Źródło: AW-13*

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

„Leczenie operacyjne.” *Źródło: AW-11*

„Największą skuteczność mają leczenie operacyjne i analogi SS.” *Źródło: AW-12, 13*

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce

„W leczeniu akromegalii podstawowym sposobem leczenia jest wybiórcze usunięcie gruczolaka przysadki z dojścia przez zatokę klinową. Skuteczność takiej terapii szacuje się na 25-90%, zależnie od wielkości i lokalizacji guza. W przygotowaniu do zabiegu zalecane jest podawanie przez 6-12 m-cy analogu somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) o przedłużonym działaniu, w przypadku nieskuteczności zabiegu neurochirurgicznego możliwe jest przewlekłe leczenie analogiem somatostatyny lub radioterapia, której efekty pojawiają się po 5-10 latach i jest obciążona powikłaniami (niedoczynność przysadki, popromienne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego). W przypadkach nieskuteczności postępowania neurochirurgicznego i farmakoterapii analogiem somatostatyny jest miejsce dla zastosowania wnioskowanej technologii (pegwisomant).” *Źródło: AW-11*

„1. Leczenie operacyjne

2. Analogi SS w okresie przedoperacyjnym; w przypadku braku możliwości leczenia za pomocą resekcji guza przysadki lub nieskuteczności operacji neurochirurgicznej

+ ewentualnie

3. Antagoniści rec DA w wybranych sytuacjach jako leczenie uzupełniające o niewielkiej skuteczności.”
Źródło: AW-12

„Najbardziej rekomendowaną w leczeniu akromegalii spowodowanej mikrogruczolakiem czy też nieinwazyjnym makrogruczolakiem jest metoda transfenoidalnego wycięcia guza. Tym niemniej w od 40 do 60% makrogruczolaków jest konieczne także leczenie farmakologiczne analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu. Stosowanie łączonej terapii analogami somatostatyny i antagonistą receptora GH (pegwisomant) jest stosowane tylko w przypadkach niemożności uzyskania kontroli leczenia akromegalii - obniżenia stężenia IGF-I do wartości referencyjnych odpowiednich dla wieku pacjenta (Guidelines for acromegaly management: an update. Melmed S., Colao A., Barkan A. et al. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(5): 1509-1517.” *Źródło: AW-13*

3. Opinie ekspertów

3.1. Opinie ekspertów

Argumenty przemawiające za tym, że technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Wnioskowana technologia (pegwisomant) powinna być finansowana ze środków publicznych w określonych przypadkach osób chorych na akromegalię po nieradykalnym leczeniu operacyjnym guza przysadki i przy nieskuteczności lub obecności przeciwwskazań do leczenia analogami somatostatyny.”
Źródło: AW-11

„Udowodniono na podstawie 5-letniej i dłuższej terapii pegwisomantem blisko 800 pacjentów (ACROSTUDY):

1. Obniżanie się stężenia GF-1 (u ok. 70-97%).
2. Cofanie się zmian metabolicznych (zmniejszenie insulinooporności).
3. Częściowe ustępowanie zmian w zakresie tkanek miękkich, w tym zespołu cieśni nadgarstka.
4. Zmniejszenie zaburzeń czynności oddechowej w przebiegu OBPS (obturacyjnego bezdechu podczas snu).
5. Poprawę jakości życia (obniżenie częstości występowania artralgi, potliwości, bólów głowy).

Większość grupy ACROSTUDY stanowili pacjenci z wieloletnią, oporną na standardowe leczenie akromegalią. Należy podkreślić szczególnie korzystny wpływ u chorych z upośledzoną tolerancją węglowodanów i cukrzycą.

Należałoby **ograniczyć wskazania do finansowania terapii pegwisomantem tylko do chorych opornych** na stosowane dotychczas metody farmakologiczne, tj. analogi somatostatyny, agonistów dopaminy i leczenie operacyjne oraz z wznową po ww. leczeniu i radioterapii. Istnienie cukrzycy jest dodatkowym argumentem na rzecz leczenia pegwisomantem.” *Źródło: AW-12*

„Pegwisomant znajduje zastosowanie w leczeniu przypadków akromegalii opornych na podawanie analogów somatostatyny - to jest takich, w których nie uzyskano obniżenia stężenia IGF-I.” *Źródło: AW-13*

Argumenty przemawiające za tym, że technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

„**Nie powinni być leczeni w ramach ubezpieczenia** chorzy z akromegalią:

1. Którzy nie byli wcześniej leczeni dostępnymi metodami farmakologicznymi oraz nie leczeni operacyjnie.
2. U których te metody są skuteczne.

Koszt leczenia bardzo wysoki, efekt kliniczny i wpływ na stężenie IGF 1 są zależne od dawki. Brak danych co do wpływu leczenia PGV na **odległe przeżycie** (które w ostatnich latach chorych z akromegalią leczonych wcześniej wprowadzonymi metodami uległo wydłużeniu).

Nie jest znany **odległy wpływ podwyższenia stężenia hGH**, związany z podawaniem pegwisomatu, na zmiany narządowe a w szczególności na późniejszy rozwój chorób nowotworowych.

Prawdopodobnie istnieje niewielkie (kilka %) **ryzyko powiększenia się guza przysadki** wydzielającego hGH podczas leczenia antagonistą receptora dla hormonu wzrostu – nie można dziś przewidzieć, jakie

będzie ryzyko u osób poddanych długotrwałej terapii. Nie można też stwierdzić, na ile to powiększanie się gruczolaka wynika z naturalnego przebiegu guza, nie zahamowanego przez pegvisomant.

Podejmowanie leczenia u chorych podatnych na inne metody leczenia lub nieleczonych wcześniej zwiększa odpowiedzialność za ewentualne, **nie dające się dziś przewidzieć, niepożądane skutki terapii.**" Źródło: AW-12

„Wnioskowana procedura jest bardzo kosztochłonna, pegwisomant nie powoduje sam zmniejszenia rozmiarów guza - wynika to z punktu uchwytu działania na poziomie receptora hormonu wzrostu.” Źródło: AW-13

Stanowisko własne eksperta:

„Leczenie antagonistą receptora hormonu wzrostu (pegvisomant) jest stosowane jako jedna z możliwych terapii w wielu krajach, w tym także sąsiednich, w uzasadnionych przypadkach u chorych na akromegalię, u których leczeniem operacyjnym czy analogami somatostatyny nie uzyskano normalizacji wydzielania GH i IGF-1. Dodatkową korzyścią stosowania leku jest poprawa gospodarki węglowodanowej i wyrównania cukrzycy. Wówczas znajduje uzasadnienie finansowanie tej terapii (technologii) ze środków publicznych. Liczne dane z piśmiennictwa i nieliczne krajowe obserwacje potwierdzają skuteczność takiej terapii.”
Źródło: AW-11

„Uzasadnione byłoby finansowanie leczenia ze środków NFZ **tylko** tych chorych, u których:

1. Brak poprawy po leczeniu analogami SS, kabergoliną oraz leczeniu operacyjnym.
2. Występuje wznowa po leczeniu operacyjnym ze stwierdzoną jej opornością na ww leczenie farmakologiczne, a jednocześnie gdy warunki anatomiczne uniemożliwiają reoperację i doszczętne usunięcie guza.
3. Występuje nietolerancja lub poważne działanie uboczne podczas stosowania analogów SS i agonistów DA.

Finansowanie leczenia ze środków publicznych powinno być zarezerwowane tylko dla wybranych, trudnych przypadków, należałoby ustalić kryteria i sposób kwalifikacji chorych.” Źródło: AW-12

„Somavert (pegwisomant) powinien być stosowany tylko w wybranych, uzasadnionych przypadkach akromegalii nie poddających się leczeniu samymi analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu.”
Źródło: AW-13

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Przygotowanie analogami somatostatyny do leczenia operacyjnego akromegalii, M. Bolanowski, E. Bar-Andziak, B. Kos-Kudła, B. Krzyżanowska-Świniarska, A. Lewiński, E. Łomna-Bogdanov, A. Milewicz, J. Sowiński, W. Zgliczyński, Endokrynol. Pol 2007

W leczeniu akromegalii wywołanej przez gruczolaka przysadki mózgowej stosuje się leczenie chirurgiczne, polegające na wycięciu guza. PTE rekomenduje stosowanie przed zabiegiem operacyjnym analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu (Sandostatin LAR® lub Somatuline Autogel®) w celu normalizacji poziomu lub możliwie maksymalnego obniżenia stężeń GH i IGF-1.

Uzasadnienie rekomendacji: Osiągnięcie pożądaných poziomów w/w parametrów zwiększa skuteczność zabiegu operacyjnego, zmniejsza ryzyko okołoperacyjne, zmniejsza zagrożenia powikłaniami choroby, powoduje zahamowanie wzrostu guza i upłynnia jego konsystencję. Ponadto, przedoperacyjne zastosowanie analogów somatostatyny zmniejsza obrzęk tkanek miękkich i skłonność do bezdechu sródśennego, co ma znaczenie przy intubacji chorych i w opiece okołoperacyjnej.

Rekomendacja dotyczy pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego usunięcia guza. W przypadku mikrogruczolaka leczenie powinno trwać co najmniej 3 miesiące, a w przypadku makrogruczolaka co najmniej 6 miesięcy przed leczeniem operacyjnym.

Uwaga: PTE zwraca uwagę na kontrowersje w publikacjach, dotyczące celowości przedoperacyjnego zastosowania analogów somatostatyny w akromegalii. Argumentem przeciw takiemu postępowaniu jest fakt, iż poprzednie badania potwierdzające liczne korzystne efekty zastosowania analogów somatostatyny przed operacją tj. zmniejszenie guza przysadki, przeprowadzane były na zbyt małych grupach, dlatego też ich wyniki należy traktować rozważnie. Zwłaszcza jeśli wyniki uzyskane w tych badaniach były nieistotne statystycznie. *Źródło: AW-6*

Inne kraje

Management of acromegaly, V. Vasilev, A. Daly, S. Zacharieva, A. Beckers, F1000 Medicine Reports 2010

Publikacja oparta jest na najnowszych wytycznych dotyczących akromegalii (opisanych poniżej w Raporcie) a także na dodatkowych badaniach. Podany ogólny schemat leczenia jest spójny z innymi wytycznymi. **Terapia za pomocą pegwisomantu jest wskazana gdy zawiodą inne metody leczenia.** Według wczesnych badań lek skutecznie normalizuje poziom IGF-I u 97% pacjentów, ale niedawne badanie prospektywne wykazało, że takie odsetki wyleczeń są trudne do uzyskania w warunkach klinicznych. Mechanizm działania leku zwiększa obawy o ewentualny wzrost guza, ale ostatnie badania uspokajają pod tym względem (ACROSTUDY, Buhk 2010¹). Wskazane jest monitorowanie objętości guza u wszystkich pacjentów stosujących pegwisomant. Terapia kombinowana pegwisomantu z analogami somatostatyny wydaje się być równie skuteczna jak monoterapia pegwisomantem i jest tańsza ze względu na niższą dawkę pegwisomantu potrzebną do normalizacji poziomu IGF-I. *Źródło: AW-10*

¹ Opisane w Raporcie w pkt. 6.1.3.1.1.

Guidelines for Acromegaly Management: An Update, S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A. B. Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M. L. Vance, K. Ho and A. Giustina, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009

Rekomendacje zawarte w dokumencie zostały podzielone na stopnie, z zastosowaniem systemu GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), w zależności od jakości dowodów, jako:

1) bardzo niskiej jakości (very low quality - VLQ) - jedynie opinia eksperta z jednym bądź z małą liczbą badań bez grupy kontrolnej, 2) niskiej jakości (low quality - LQ) - duża seria badań bez grupy kontrolnej, 3) średniej jakości (moderate quality - MQ) - jedno badanie lub mała liczba dużych badań bez grupy kontrolnej lub metaanaliz, 4) wysokiej jakości (high quality - HQ) - badania z grupą kontrolną lub duża seria obszernych badań bez grupy kontrolnej z dostatecznie długim okresem obserwacji. Rekomendacje zostały sklasyfikowane jako słabe (discretionary recommendations - DR), jeśli były oparte na dowodach VLQ lub LQ oraz silne (strong recommendations - SR), jeśli były oparte na dowodach MQ i HQ.

Istotny postęp w leczeniu akromegalii spowodował, że choroba ta nie powinna w czasach obecnych skracać oczekiwanego czasu przeżycia chorych. Także częstość występowania choroby (chorobowość) nie powinna istotnie wzrastać.

Autorzy omawianego dokumentu przedstawili podsumowanie strategii diagnostyki, leczenia i monitorowania na schemacie zamieszczonym w pracy. Schemat ten wyróżnia pięć poziomów postępowania w akromegalii. Poziom pierwszy obejmuje leczenie operacyjne (SR) oraz leczenie ligandem receptora somatostatynowego - wprowadzenie tego leczenia zaleca się, jeśli nie ma cech ucisku ze strony guza (DR). Poziom drugi oznacza wdrożenie lub kontynuację stosowania liganda receptora somatostatynowego (SR), z możliwym zwiększeniem dawki bądź częstości podawania leku (DR) oraz z założoną częstością monitorowania co 6 miesięcy (SR), poziom trzeci jest efektem utraty kontroli nad wzrostem guza i obejmuje wykonanie badania rezonansu magnetycznego (MR) w celu oceny efektu masy guza (DR). Poziom czwarty obejmuje postępowanie zależne od wyniku MR. Jeśli nie stwierdzono efektu wzrostu masy – stosuje się antagonistę receptora hormonu wzrostu (GH) **pegwisomant** (DR), jeśli stwierdza się odrost guza - radioterapię (DR). Poziom piąty obejmuje monitorowanie (SR) i ewentualnie - decyzję o ponownym zastosowaniu leczenia chirurgicznego (SR). W przedstawionym postępowaniu pod pojęciem kontroli rozumie się ocenę stężenia GH oraz IGF-I w surowicy. *Źródło: AW-17, 18*

French consensus on the management of acromegaly, Annales d'Endocrinologie 2009

Rekomendacje opisują nie tylko dostępne sposoby leczenia, ale określają szczegółowo sposób rozpoznania choroby, zalecane badania, sposób interpretacji wyników (również w przypadku współwystępowania innych chorób).

Celem leczenia akromegalii jest normalizacja stężenia GH i IGF-I. Według Autorów wytycznych obecnie tylko leczenie operacyjne może to umożliwić, jest ono zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku mikrogruczolaków, natomiast w przypadku makrogruczolaków powinno być proponowane jako terapia pierwszego rzutu jeśli szanse na wyleczenie są wystarczająco wysokie. Leczenie operacyjne może być zastosowane także jako terapia drugiego rzutu gdy farmakoterapia w przypadku makrogruczolaka nie powiodła się. Z drugiej strony, sam fakt obniżenia stężenia GH w znaczący sposób poprawia stan pacjentów. Wyleczenie po operacji jest definiowane jako uzyskanie przez pacjenta średniego stężenia GH poniżej 2,5 µg/l oraz poniżej 0,4µ/l po OGTT i stężenie IGF-I jakie jest normalne dla zdrowej osoby w wieku pacjenta. Gdy te kryteria nie są osiągnięte, uważa się że pacjent nie został wyleczony. Gdy stężenie IGF-I jest wysokie i jeśli stężenie GH nie spadnie poniżej 1 g/l, uważa się, że pacjent jest niekontrolowany i konieczne jest dodatkowe leczenie. W innych przypadkach zakłada się, że prawdopodobnie choroba nie będzie postępować w dłuższym okresie czasu. Zaleca się przedoperacyjną terapię analogami somatostatyny. Analogi somatostatyny są także zalecane w pierwszej linii leczenia u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne jest wykluczone ze względu na inwazyjny charakter makrogruczolaka nie uciskającego nerwu wzrokowego lub gdy pacjent odmawia operacji lub jest ona przeciwwskazana. W drugiej linii leczenia analogi są zalecane w przypadku niepowodzenia po leczeniu operacyjnym. Agoniści dopaminy powodują normalizację stężenia IGF-I u 20% pacjentów. Czasami powodują znaczącą redukcję stężenia GH, ale bez normalizacji stężenia

IGF-I. Mogą być zastosowane w obecności mieszanego gruczolaka wydzielającego GH i prolaktynę oraz gruczolaka wydzielającego małe ilości GH a także w przypadku utrzymywania się umiarkowanie podwyższonego stężenia IGF-I (1,3-krotnie powyżej górnej granicy normy dla wieku pacjenta) podczas terapii analogami somatostatyny. **Antagoniści GH są terapią, której działanie na objawy choroby jest najszybsze i najbardziej trwałe.** W 12 tygodniowych badaniach klinicznych odsetek pacjentów, u których uzyskano znormalizowany poziom GH wyniósł około 90%. W praktyce klinicznej ten odsetek jest niższy (wynosi około 70%). W dłuższym okresie skuteczność leku się utrzymuje, z tym, że u niewielkiej liczby pacjentów odnotowuje się przeciwciała antypegwisomantu, jednakże nie wydaje się, że mają one wpływ na przebieg leczenia. Jeśli chodzi o działania niepożądane terapii pegwisomantem, zaobserwowano w niektórych przypadkach powiększenie się objętości guza u pacjentów (pacjentów nie poddano uprzednio radioterapii). Nie wykazano związku przyczynowego pomiędzy leczeniem pegwisomantem i wzrostem guza. Należy brać pod uwagę możliwość naturalnego wzrostu nowotworów, niektóre z nich są odporne na terapię analogami somatostatyny i stąd mogą mieć bardziej agresywny charakter. Odnotowano także w niektórych przypadkach wystąpienie zapalenia wątroby spowodowane leczeniem, które u niektórych pacjentów ustąpiło bez konieczności przerywania leczenia, stąd zaleca się przeprowadzanie testów funkcji wątroby przed terapią i w trakcie. **Terapię pegwisomantem zaleca się jako trzecią lub czwartą linię leczenia w przypadku braku właściwej odpowiedzi na leczenie operacyjne lub radioterapię, oporności na analogi somatostatyny i/lub nietolerancję na nie.** Lek może też być stosowany w skojarzeniu z analogami somatostatyny. Radioterapia jest zalecana jako terapia ostatniego rzutu z wyjątkiem agresywnych guzów, gdy leczenie operacyjne i terapia SA nie przynosi skutku. *Źródło: AW-19*

Drug treatment of pituitary tumours, Ee Mun Lim., Australian Prescriber, 2009

Gruczolaki wydzielające GH stanowią 20% guzów przysadki. Leczenie ma na celu: usunięcie guza i symptomów związanych z jego rozmiarem; normalizację wydzielania hormonu wzrostu i IGF-1; zapobiegnięcie stopniowemu zniekształceniu, wzrostowi kości i zapaleniu kości i stawów; poprawę zaburzeń metabolicznych i sercowo-naczyniowych. Leczenie chirurgiczne jest podstawą terapii, powoduje poprawę u >80% pacjentów z mikrogruczolakiem. Tylko około 50% pacjentów z makrogruczolakiem może być leczonych chirurgicznie. Leczenie analogami somatostatyny jest skuteczne u około 60% pacjentów. Jest często wykorzystywane jako leczenie uzupełniające po nieudanej operacji, ale ostatnio terapię analogami somatostatyny zaproponowano jako leczenie pierwszego wyboru. Agoniści dopaminy są często używane w połączeniu z analogami somatostatyny kiedy nie osiągnięto poprawy przy pomocy samych analogów somatostatyny. Agoniści dopaminy stosowane osobno są rzadko skuteczne w leczeniu akromegalii. **Pegwisomant** normalizuje poziom IGF-1 u ponad 90% pacjentów z akromegalią. **Może być stosowany u pacjentów, którym nie pomogło leczenie operacyjne i którzy są oporni na leczenie analogami somatostatyny.** Jest bardzo dobrze tolerowany i gromadzone są długoterminowe dane dotyczące jego bezpieczeństwa, ale może powodować zwiększoną aktywność aminotransferaz wykazywaną w testach czynności wątroby. *Źródło: AW-20*

The use of pegvisomant in the management of acromegaly, Regional Drug and Therapeutics Centre, NHS, styczeń 2006

Śmiertelność chorych nieleczonych na akromegalię jest około dwukrotnie wyższa niż w przypadku zdrowych osób w tym samym wieku. Obecnie dostępne leczenie obejmuje radioterapię, chirurgiczne usunięcie gruczolaka i farmakoterapię przy pomocy agonistów dopaminy i/lub analogów somatostatyny. Leczenie operacyjne jest pierwszą linią terapii z odsetkiem wyleczeń wynoszącym około 60%. Jedna trzecia pacjentów nie odpowiada na leczenie operacyjne, radioterapię lub leczenie konwencjonalnymi lekami.

W 12-tygodniowym badaniu RCT liczba pacjentów, u których odnotowano normalizację poziomu IGF-I rosła zależnie od dawki i wyniosła 82% osób leczonych przy pomocy 20 mg/dzień pegwisomantu. Wzrastające dawki leku istotnie statystycznie redukowały poziom IGF-I w porównaniu do placebo. W 18 miesięcznym przedłużeniu badania normalne stężenie IGF-I zostało osiągnięte u 97% pacjentów leczonych przez okres 12 miesięcy lub dłuższy. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: astenia, ból głowy, pocenie się i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Leczenie przy pomocy pegwisomantu

spowodowało znaczące zmniejszenie markerów kościotworzenia i resorpcji kości z normalizacją IGF-I. Do tej pory nie ma dowodów na to, że pegwisomant wywołuje wzrost guza, ale należy zauważyć, że nie będzie chronić przed tym ryzykiem pacjentów z agresywnymi guzami nie poddanych radioterapii. **Pegwisomant jest trzecią linią leczenia u tych pacjentów, u których leczenie operacyjne i/lub radioterapia i konwencjonalna farmakoterapia nie przyniosły efektów lub którzy nie tolerują lub nie odpowiadają na leczenie agonistami dopaminy lub analogami somatostatyny.** Źródło: AW-21

American Association of Clinical Endocrinologists, Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly, Endocrine Practice 2004

Leczenie operacyjne jest uznawane za postępowanie z wyboru w akromegalii. Farmakoterapia jest pierwszą linią leczenia u tych chorych, którzy odmawiają leczenia operacyjnego bądź ich stan nie pozwala na przeprowadzenie operacji. Analogi somatostatyny zaleca się stosować także u chorych, u których nie odnotowano dostatecznej poprawy po leczeniu operacyjnym. W przypadku niepowodzenia leczenia analogami somatostatyny zaleca się zastosowanie antagonisty GH (pegwisomantu), po ponownym niepowodzeniu – radioterapię.

Pegwisomant jest zalecany do stosowania u pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie przy leczeniu chirurgicznym, analogami somatostatyny i agonistami dopaminy lub u których występuje brak tolerancji na analogi somatostatyny, ekstremalnie wysoki poziom IGF-I (powyżej 900 ng/mL), lub u których gorsza tolerancja glukozy jest spowodowana terapią przy pomocy analogów somatostatyny. Badania kliniczne wykazały iż codzienne podawanie pegwisomantu skutkuje nie tylko redukcją ale też normalizacją poziomu IGF-I u ponad 90% pacjentów z akromegalią. Źródło: AW-22

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC), Pegvisomant (Somavert), sierpień 2006

Rekomendacja negatywna. Uzasadnienie: Nie wykazano, że terapia pegwisomantem jest kosztowo-efektywna w porównaniu do dostępnych terapii. Wykazano skuteczność leku u pacjentów, którzy nie zawsze odpowiadali na leczenie agonistami dopaminy i analogami somatostatyny. Argumentowano, iż koszt leku na chorobę rzadką jest wysoki ze względu na małą liczbę pacjentów. Z drugiej strony refundacja pegwisomantu mogłaby wywołać pytania o jej słuszność jeśli inne leki, które nie są kosztowo-efektywne nie są refundowane.

W 12-tygodniowym badaniu RCT pegwisomant w dawce 20 mg/dzień spowodował normalizację poziomu IGF-I u 82% pacjentów, placebo odpowiednio u 10%. Odnotowano znamiennej statystycznie poprawę w odniesieniu do oceny obrzęku tkanek miękkich, nadmiernego pocenia się i zmęczenia i nie odnotowano różnic pomiędzy interwencjami odnośnie jakości życia ocenianej wg kwestionariusza SF-36. Ponadto pomimo tego, że lek powoduje obniżenie poziomu IGF-I pojawia się wątpliwość czy zastępczy punkt końcowy (surogat) jak poziom IGF-I, ocenia poprawę wyników klinicznych jak np. przeżycie. Zastrzeżenia budzi także fakt, iż lek oceniono w 12-tygodniowym badaniu RCT, pomimo faktu iż akromegalia jest chorobą przewlekłą, stąd nie wiadomo nic o długofalowych skutkach terapii. Według analizy ekonomicznej przedłożonej przez producenta oszacowany koszt 1 roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wyniósł 137 tys. \$, jednakże może on być istotnie niedoszacowany ze względu na przyjęte niepewne założenia, które nie są poparte danymi klinicznymi (że pegwisomant będzie znacząco zwiększał przeżycie, jakość życia ulegnie istotnemu zwiększeniu, oraz że będzie stosowany bez analogów somatostatyny). Źródło: AW-23

Scottish Medicines Consortium Re-submission, Pegvisomant 10, 15, 20mg powder and solvent for injection (Somavert), 5 maj 2006 oraz

Scottish Medicines Consortium, Pegvisomant 10, 15, 20mg powder and solvent for injection (Somavert), 4 marzec 2005

Rekomendacja negatywna. Pegwisomant nie jest zalecany do stosowania w NHS Scotland w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie operacyjne i / lub radioterapię i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie było tolerowane. Pegwisomant obniża poziom IGF-1 i znacznie poprawia niektóre objawy kliniczne akromegalii. Uznaje się, że jest to lek sierocy, ale nie zademonstrowano jego przewagi z ekonomicznego punktu widzenia. Rekomendacja jest analogiczna z rekomendacją wydaną w 2005 roku.
Źródło: AW-24, 25

HAS, styczeń 2004, Somavert 10, 15, 20 mg

Rekomendacja pozytywna w leczeniu akromegalii u pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie operacyjne i / lub radioterapię, u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie było tolerowane.

W badaniu RCT porównującym pegvisomant z placebo wykazano znamienne statystycznie obniżenie IGF-1, jednakże badana populacja jest mała i nie odpowiada dokładnemu wskazaniu. Nie przeprowadzono badań porównawczych z analogami somatostatyny. Ogólny odsetek działań niepożądanych był podobny w grupie otrzymującej placebo i pegwisomant, wśród 160 pacjentów z akromegalią. Jedynym działaniem niepożądanym występującym u więcej niż 5% chorych był ból głowy. Nie zaobserwowano przypadków powiększenia objętości guza. W przypadku braku badań klinicznych porównujących pegvisomant z analogami somatostatyny, a biorąc pod uwagę wyniki poziomu IGF-1, Komisja Przejrzystości uważa, że koszt leczenia pegwisomantem nie przekracza kosztu leczenia analogami somatostatyny. Zalecane finansowanie: 100%. *Źródło: AW-27*

INAMI

Styczeń 2004, wrzesień 2006 15 i 20 mg; czerwiec 2003, wrzesień 2006, 10mg; Styczeń 2004, 20 mg

Rekomendacja pozytywna. Koszt leczenia pegwisomantem podlega refundacji, w leczeniu akromegalii u pacjentów, u których wcześniej nie udało się osiągnąć po dwóch próbach normalizacji poziomu IGF-1 przy pomocy leczenia neurochirurgicznego i / lub radioterapii; optymalnego leczenia analogami somatostatyny przez co najmniej 3 miesiące. Zezwolenie na refundację jest ważne przez okres 6 miesięcy (wymagane jest zaświadczenie od specjalisty, po tym czasie może zostać przedłużone na okres sześciu miesięcy, maksymalna dawka jaka podlega zwrotowi to 30 mg dziennie). Somavert jest obecnie jedynym produktem, który można zaoferować w leczeniu pacjentów z akromegalią odpornych na wszystkie dostępne terapie. Somavert w ten sposób zaspokaja zapotrzebowanie społeczne i terapeutyczne. Odległe wyniki leczenia i wpływ leku na śmiertelność nie są jeszcze dostępne. Zalecana kategoria refundacji: A (100%).

Lek powoduje znaczącą poprawę objawów klinicznych, ma korzystny wpływ na tolerancję glukozy. Nie można obecnie wyciągać wniosków na temat ewolucji wielkości guza przysadki po leczeniu pegwisomantem. Zaleca się jego stałe monitorowanie oraz monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych. *Źródło: AW-28*

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Według informacji ze zlecenia MZ z dnia 20.04.2010r. preparat Somavert (pegvisomant) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce jako świadczenie gwarantowane wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej w leczeniu akromegalii.

Według danych NFZ z dnia 04.02.2011r., w 2009r. i 2010r. łączna kwota refundacji leków stosowanych u pacjentów z rozpoznaniem E22.0 (akromegalia i gigantyzm przysadkowy) wyniosła odpowiednio:

Tabela 2. Łączna kwota refundacji pacjentów z rozpoznaniem E22.0 (akromegalia i gigantyzm przysadkowy)

	2009	Pierwsza połowa 2010
Liczba pacjentów		
Kwota refundacji (zł)		

Źródło: AW-26

Ponadto w leczeniu akromegalii są również finansowane preparaty:

- o Lanreotidum (Somatuline Autogel); Octreotidum (Sandostatin, Sandostatin Lar) wydawane za opłatą ryczałtową;

Źródło: Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 r. w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością.

- o Bromocriptinum (Bromergon) wydawany bezpłatnie;

Źródło: Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 r. w sprawie wykazu leków podstawowych i uzupełniających oraz wysokości odpłatności za leki uzupełniające.

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Czechy: 100% 20, 15, 10 mg (w leczeniu pacjentów z akromegalią jako kolejny lek z wyboru u pacjentów, u których nie osiągnięto normalizacji aktywności hormonalnej przy pomocy innych metod leczenia i ich kombinacji, np. chirurgii, promieniowania i somatostatynowych agonistów receptorów dopaminergicznych i ich analogów). Źródło: AW-29

Dania – brak refundacji. Źródło: AW-30

Finlandia – 42% (10, 15, 20mg). Źródło: AW-31

Francja 100% (10, 15, 20mg). Źródło: AW-32

Słowacja: 100% lub 63%. Źródło: AW-33

Szwecja, Szwajcaria – refundowany (brak wysokości). Źródło: AW-34, 35

Belgia – 100% (Leczenie akromegalii u pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie operacyjne i / lub radioterapii, u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-I lub był nie są tolerowane) 10, 15, 20mg. Źródło: AW-36

6. Wskazanie dowodów naukowych

- ██████████, „Somavert® (pegwisomant) u chorych z akromegalią, u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1”, Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, Wersja 1.0, ██████████ 2010.
- ██████████, „Somavert® (pegwisomant) u chorych z akromegalią, u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1”, Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, ██████████ 2010.
- Dodatkowe dowody naukowe dotyczące bezpieczeństwa odnalezione przez analityka AOTM:
 - Health Canada, Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 18, Issue 4, Październik 2008;
 - Health Canada, czerwiec 2008;
 - Pegvisomant - a last resort in acromegaly, Rev Prescrire July-August 2004; 24 (252): 491-1/491-4.

6.1. Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny oraz wykonano wyszukiwania własne.

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pegwisomantu (Somavert) w leczeniu chorych z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1) lub taka forma terapii nie była przez nich tolerowana.

Źródło: AW-37

6.1.1. Kompletność dowodów naukowych

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano dodatkowych dowodów, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

Nie odnaleziono także badań porównujących pegwisomant podawany w skojarzeniu z analogami somatostatyny z analogami somatostatyny. Odnaleziono jedynie badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w których pacjenci przyjmowali pegwisomant w skojarzeniu z analogami somatostatyny, ale które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy podmiotu odpowiedzialnego.

6.1.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Ocena zgodności z wytycznymi:

Analiza efektywności klinicznej jest zgodna z wytycznymi AOTM.

Ocena wiarygodności:

- W analizie bezpieczeństwa obliczano średni ważony odsetek zdarzeń wraz z 95% przedziałem ufności dla danych pochodzących z różnych prób klinicznych i rejestrów, o różnych okresach obserwacji, co może mieć wpływ na wiarygodność obliczonych wyników.
- Ponadto w przypadku niektórych punktów końcowych skumulowano (licząc średni ważony odsetek zdarzeń) wyniki z publikacji do których włączano tych samych pacjentów (np. biegunka, zakażenia

górných dróg oddechowych, ogólne dolegliwości bólowe, ból głowy, przeciwciała przeciwko GH) - uwzględniono dane z badania Trainer 2000 i jego przedłużenia Lely 2001.

Źródło: AW-38

6.1.3. Wyniki

6.1.3.1. Efektywność kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

Cel: ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pegwisomantu (Somavert®) w leczeniu chorych z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1 lub taka forma terapii nie była przez nich tolerowana.

Za komparatory przyjęto placebo lub najlepszą opiekę medyczną (w przypadku monoterapii pegwisomantem) lub kontynuację leczenia analogami somatostatyny (w przypadku monoterapii pegwisomantem lub w skojarzeniu z analogami).

Oceniane punkty końcowe: normalizacja stężenia IGF-1, stężenie IGF-1 w surowicy przed rozpoczęciem i w trakcie terapii, stężenie GH w surowicy przed rozpoczęciem i w trakcie terapii, wielkość guzka, jakość życia chorych, rozmiar pierścionka, ocena metabolizmu glukozy, bezpieczeństwo.

Do analizy włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Włączano także doniesienia konferencyjne, jeżeli dostarczały one dodatkowych danych do badań pełnotekstowych – wyniki w dłuższym okresie obserwacji, analizy w podgrupach, itp. Ze względu na brak badań RCT w zdefiniowanej populacji chorych z opornością na analogi somatostatyny, po rozszerzeniu zakresu wyszukiwania, do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączano także wyniki dostępnych publikacji pełnotekstowych opisujące zastosowanie pegwisomantu u chorych z opornością na analogi somatostatyny, bez względu na metodykę badania (występowanie randomizacji, zaślepienia, grupy kontrolnej, itd.). Dodatkowo w analizie uwzględniono publikacje odnalezione w ramach wyszukiwania badań opisujących efektywność praktyczną (rejstry chorych).

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono 1 podwójnie zaślepienie badanie RCT, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania trzech różnych dawek pegwisomantu – 10, 15 oraz 20 mg, podawanych raz dziennie, w porównaniu z placebo (Trainer 2000, klasyfikacja AOTM: IIA) oraz jego przedłużenie (Lely 2001) **i 19 badań obserwacyjnych o niskiej jakości**, spełniających kryteria włączenia do raportu (Tabela 3). W większości badań obserwacyjnych nie występowała grupa kontrolna, wyjątek stanowiło badanie Berg 2010, opisujące pacjentów z rejestru GPOS, w którym kontrolę stanowiła próba z populacji ogólnej (oceniało ryzyko chorób sercowo-naczyniowych), oraz badanie Zgliczyński 2007, gdzie w grupie kontrolnej znaleźli się chorzy z opornością na leczenie somatostatyną kontynuujący dotychczasowe leczenie analogiem.

Badania różniły się metodologią i kryteriami włączenia pacjentów:

- W badaniu Trainer 2000 warunkiem włączenia nie była oporność na analogi somatostatyny, włączono do niego chorych, u których przerwano dotychczasowe leczenie analogami somatostatyny i agonistami dopaminy, a po okresie przejściowym rozpoczynano terapię pegwisomantem, natomiast wykluczono chorych otrzymujących analogi somatostatyny w przeciagu 12 tygodni poprzedzających rozpoczęcie rekrutacji.
- W badaniu Lely 2001 również nie zdefiniowano kryterium oporności na leczenie, nie sprecyzowano kryteriów włączenia, badanie przedstawia długoterminowe wyniki populacji osób z badania Trainer 2000 oraz dodatkowej grupy chorych leczonych pegwisomantem z innej próby klinicznej.
- Wyniki dotyczące poszczególnych chorych ze stwierdzoną opornością na analogi somatostatyny, uczestniczących w próbie Trainer 2000, zawarto w opisach przypadków w badaniach Drake 2001

oraz Herman-Bonert 2000. Część chorych z badania Trainer 2000 została też uwzględniona w długoterminowej, retrospektywnej obserwacji w badaniu Higham 2009.

- Badania uwzględniające populację osób nieskutecznie leczonych analogami somatostatyny to próby kliniczne bez randomizacji:
 - rejestr ACROSTUDY (Trainer 2009, Brue 2009), obejmujący pacjentów leczonych pegwisomantem lub potencjalnie kwalifikujących się do otrzymania takiego leczenia.
 - rejestr GPOS - German Pegwisomant Observational Study (Buchfelder 2009, Schreiber 2007, Sievers 2009, Strasburger 2006, Berg 2010). W badaniu Berg 2010 włączano pacjentów charakteryzujących się aktywną akromegalią (podwyższony wyjściowy poziom IGF-1) nie cierpiących na chorobę niedokrwienną serca. Z kolei w badaniu Sievers 2010 włączono tylko tych pacjentów z rejestru GPOS, którzy posiadali kompletne wyniki kwestionariusza PASQ, zarówno wyjściowo jak i po 12 miesiącach (lub 6 w przypadku braku danych dla 12 miesięcy) terapii pegwisomantem.
 - Badania, w których retrospektywnie analizowano dane kliniczne odpowiednio z sześciu oraz dwóch ośrodków (badania długoterminowe): Higham 2009, Marazuela 2009. Włączano do nich wszystkich pacjentów leczonych pegwisomantem w wybranych ośrodkach. W obu badaniach włączeni pacjenci nie uzyskiwali zadowalających wyników przy ówczynie stosowanej terapii analogami somatostatyny – nie obserwowano u nich normalizacji stężenia IGF-1 lub zahamowania GH po podaniu doustnej glukozy.
 - rejestr argentyński (Basavilbaso 2010),

Pozostałe badania różnie przedstawiały kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów. W większości analizowanych publikacji dotyczących tych badań ocenie poddano pacjentów z akromegalią, którzy byli oporni na leczenie analogami somatostatyny (oporność rozumiano jako brak normalizacji stężenia IGF-1 lub brak hamowania GH poniżej 1 µg/l po podaniu glukozy) lub nie tolerowali takiego leczenia, wyjątek stanowiło badanie De Marinis 2007, gdzie wymagano jedynie częściowej oporności na leczenie (co zostało zdefiniowane jako poprawa stężenia IGF-1, jednak nie wymagano jego normalizacji, przy maksymalnej możliwej dawce analogów somatostatyny).

- Berg 2009, Colao 2006, De Marinis 2007, Jawiarczyk 2008, Plöckinger 2008 oraz Zgliczyński 2007,
- prospektywne próby kliniczne, w których ocenie poddawano bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania pegwisomantu u pacjentów, którzy nie uzyskali wystarczającej kontroli podczas terapii analogami somatostatyny, także w ujęciu długoterminowym (Buhk 2009 oraz Ezzat 2009, odpowiednio 24 oraz 27 miesięcy).
- opisy serii przypadków: badania Herman-Bonert 2000 i Drake 2001 (dotyczyły odpowiednio 6 osób – w tym 3 leczonych w podaniach dziennych, a 3 cotygodniowych – i 7 osób) chorych na akromegalię, którzy byli oporni na leczenie analogami somatostatyny.

We włączonych badaniach poprzednio stosowaną terapią u 100% pacjentów były analogi somatostatyny (Drake 2001, Herman-Bonert 2000, Higham 2009, Marazuela 2009, Berg 2009, Buhk 2010, Colao 2006, De Marinis 2007, Plöckinger 2008, Zgliczyński 2007, Jawiarczyk 2008; lub u większości pacjentów (58-97%): Trainer 2000, Lely 2001, Ezzat 2009, Basavilbaso 2010. W badaniu Buchfelder 2009, Schreiber 2007 i Strasburger 2007 uprzednio stosowaną terapią było leczenie za pomocą oktreotydu i lanreotydu. Zabieg chirurgiczny był przeprowadzany u 49-100% pacjentów we włączonych badaniach, z kolei radioterapia była przeprowadzona u 2-100% pacjentów. Średni czas trwania choroby wyniósł od 4 do 13,8 lat.

We wszystkich włączonych badaniach pegwisomant podawano w formie podskórnych zastrzyków. Tylko w badaniach Trainer 2000 oraz Zgliczyński 2007 lek ten stosowano w ustalonych wcześniej dawkach. W pozostałych badaniach dawka była dopasowywana na podstawie zmian stężenia IGF-1. W większości publikacji (do badań: Lely 2001, GPOS, Drake 2001, Herman-Bonert 2000, Higham 2009, Marazuela 2009, Jawiarczyk 2008, Berg 2009, Buhk 2010, Colao 2006, De Marinis 2007, Ezzat 2009, Plöckinger 2008,

Basavilbaso 2010) podawano informacje dotyczące dziennej dawki leku, natomiast w badaniu ACROSTUDY podano jedynie dane odnośnie łącznych tygodniowych dawek.

Pacjenci włączeni do dwóch dużych badań ACROSTUDY i GPOS oprócz pegwisomantu stosowali również inne leki: 6% pacjentów z badania ACROSTUDY dodatkowo przyjmowało leki o charakterze agonistów dopaminy, 23% przyjmowało analogi somatostatyny, a 4%, oprócz pegwisomantu, stosowało obydwie dodatkowe formy leczenia. Z kolei 26 pacjentów z badania GPOS opisanego w publikacji Buchfelder 2009 stosowało dodatkowo długo działające (LAR) analogi somatostatyny. Również w badaniach Jawiarczyk 2008 i de Marinis 2007 pacjenci, oprócz pegwisomantu, stosowali długo działający okreotyd (Sandostatin LAR, Novartis). W pozostałych badaniach nie podano informacji dotyczących stosowanych w trakcie przeprowadzanych prób klinicznych dodatkowych leków.

Opis kwestionariuszy wykorzystanych w analizie skuteczności klinicznej:

Kwestionariusz SSSA (Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly) - Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z akromegalią składający się z 5 podskal (opuchlizna tkanek miękkich, bóle stawów, bóle głowy, nadmierna potliwość i zmęczenie). Obejmuje on punktację od 0 do 8 punktów. Maksymalny wynik 40 wskazuje na poważne i upośledzające objawy choroby.

Kwestionariusz PASQ (Patient-Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire) - kwestionariusz specyficzny dla akromegalii (disease-specific); składający się z 6 pytań punktowanych 0-8 pkt. i 7-go pytania odnoszącego się do ogólnego stanu zdrowia, bazującego na poprzednich sześciu pytaniach, punktowanego 0-10 pkt. Pierwsze sześć pytań ocenia objawy, takie jak: ból głowy, nadmierna potliwość, ból stawów, ogólne zmęczenie, opuchlizna tkanek miękkich oraz odrętwienie i mrowienie kończyn. Maksymalny wynik uzyskany na podstawie 6 pytań wynosi 48 punktów i wskazuje ciężkie objawy choroby. Zmniejszenie wyniku wskazuje poprawę QoL.

Ograniczenia analizy podane przez Autorów:

- Odnaleziono tylko jedno badanie RCT, które nie uwzględniało pacjentów z opornością na analogi somatostatyny, co zmniejsza jego wiarygodność zewnętrzną, ponadto w poszczególnych grupach stosowano sztywne dawki pegwisomantu, co uniemożliwiło pełną ocenę skuteczności pegwisomantu w dawce dostosowywanej do stężenia IGF-1. Badanie trwało 12 tygodni, natomiast na podstawie badań obserwacyjnych można wnioskować, że pełna skuteczność pegwisomantu w redukcji stężenia IGF-1 występuje po co najmniej roku leczenia, tak krótki okres obserwacji uniemożliwia także długoterminową porównawczą ocenę bezpieczeństwa;
- Pozostałe włączone próby kliniczne oraz rejestry chorych posiadały zróżnicowaną jakość metodologiczną i niższą wiarygodność, co uniemożliwiło pełną ocenę porównawczą;
- Wśród odnalezionych badań obserwacyjnych tylko w jednym zastosowano grupę kontrolną w postaci chorych kontynuujących leczenie analogami somatostatyny (Zgliczyński 2007), charakteryzowało się ono małą liczebnością obserwowanej populacji (n=10);
- Ze względu na ograniczone liczebności chorych, w większości odnalezionych badań obserwacyjnych, mogli uczestniczyć chorzy obserwowani wcześniej w innych próbach klinicznych;
- Większość, ale nie wszyscy chorzy włączeni do rejestrów pacjentów leczonych pegwisomantem wykazywali oporność na analogi somatostatyny;
- Nie odnaleziono prób klinicznych oceniających wpływ pegwisomantu na śmiertelność chorych z akromegalią;
- W analizie bezpieczeństwa, ocenę porównawczą (oszacowanie ryzyka względnego) można było wyznaczyć jedynie w przypadku badania RCT, natomiast w badaniach obserwacyjnych ze względu na brak grupy kontrolnej liczono jedynie średnie ważone odsetki wystąpienia danego działania niepożądanego.

Źródło: AW-37

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej

Badanie	Okres obserwacji	N	Interwencja kontrolna	Średnia dawka PEG/komparator [mg/dobę]	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
Drake 2001	2 lata lub 1 rok	7	-	15-40 mg	IVA	b.d.	b.d.
Herman-Bonert 2000	6 lub 12 tyg.	6	-	10-30 mg	IVC	b.d.	Sensus Drug Development Steinberg Foundation
Higham 2009	Mediana 10 lat	57	-	10-60 mg, śr. dawka 17,4 mg	IVB	2 szpitale w UK	Pfizer
Acrostudy (Trainer 2009, Bru 2009)	1,66 roku (średnio)	792	-	11,3 mg	IVC	wieloośrodkowe	Pfizer
Basavilbaso 2010 (rejestr)	6 mies.	28	-	9,6 mg	IVC	wieloośrodkowe	b.d.
Berg 2009	6 mies.	12	-	> 10 mg śr. dawka 13,5 mg	IVA	1 ośrodek w Niemczech	Pfizer
Buhk 2010	24 mies.	61	-	śr. dawka 10,2 mg (5-30 mg)	IVC	wieloośrodkowe	Pfizer
Colao 2006	12 mies.	16	-	10-40 mg	IVA	b.d.	Pfizer
De Marinis 2007	12 mies.	10	-	10-25 mg	IVA	b.d.	b.d.
Ezzat 2009	27 mies.	19	-	10-30 mg	IVC	wieloośrodkowe	Pfizer
Buchfelder 2009	21,6 mies. (średnio)	307	-	>30 mg, śr. dawka 16,6 mg	IVA	wieloośrodkowe	Pfizer
Schreiber 2007	6, 12, 24 mies.	229	-	10-50 mg, śr. dawka 16,5 mg	IVC	77 ośrodków w Niemczech	Pfizer
Sievers 2010	12 mies.	311	-	16,5 i 17,8 mg	IVC	wieloośrodkowe	b.d.
Strasburger 2007	6, 12, 24, 36 mies.	263	-	17,3 mg i 19,5 mg	IVC	83 ośrodki w Niemczech	Pfizer
Berg 2010	12 mies.	798	z populacji ogólnej (osoby zdrowe)	b.d.	IVC	30 ośrodków w Niemczech	b.d.
Jawiarczyk 2008	2 tyg.	6	-	10-20 mg	IVA	1 ośrodek w Polsce	b.d.
Marazuela 2009	22,7 mies. (średnio)	44	-	>10 mg	IVC	6 hiszpańskich szpitali	FISS Mutua Madrileña
Plöckinger 2008	6 mies.	5	-	10-25 mg	IVC	b.d.	Pfizer
Zgliczyński 2007	7 mies.	10	Oktreotyd LAR	10 mg / 30mg co 4 tyg.	IVC	1 ośrodek w Polsce	b.d.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej

- o Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy (stężenie IGF-1 w surowicy w odniesieniu do odpowiednich norm dla wieku i płci)

Dane dot. częstości wystąpienia tego punktu końcowego zamieszczono w publikacjach: Trainer 2000, Lely 2001 (przedłużenie badania Trainer 2000), Drake 2001, Herman-Bonert 2000 (opisy przypadków z populacji badania Trainer 2000) oraz dodatkowo w badaniach podanych w Tabeli 5.

Tabela 4. Ocena skuteczności pegwisomantu w porównaniu do placebo - normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy.

Badanie	Okres obserwacji	Pegwisomant		Placebo	OR (95%CI)	NNT (95%CI)	p
		Dawka [mg] / dobę	n / N	n / N			
Trainer 2000	12 tyg.	10	10 / 26	3 / 31	5,83 (1,22; 36,62)	4 (3, 15)	0,02
	Ogółem*	10	14 / 26	3 / 31	10,89 (2,32; 66,70)	3 (2, 5)	<0,001
	12 tyg.	15	18 / 26	3 / 31	28,00 (5,29; 180,22)	2 (2, 3)	<0,001
	Ogółem*	15	21 / 26	3 / 31	39,20 (7,13; 257,62)	2 (2, 3)	<0,001
	12 tyg.	20	23 / 28	3 / 31	42,93 (7,87; 280,36)	2 (2, 2)	<0,001
	Ogółem*	20	25 / 28	3 / 31	77,78 (11,93; 593,25)	2 (2, 2)	<0,001
Lely 2001	1 rok lub dłużej	10-40	87 / 90	-	-	-	-
Drake 2001	1 rok	15-40	3 / 3	-	-	-	-
	2 lata		4 / 4	-	-	-	-
Herman-Bonert 2000	b.d.	10-30	6 / 6	-	-	-	-

* pacjenci z prawidłowym stężeniem IGF-1 w jakiegokolwiek z wizyt

Szansa wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy (Trainer 2000) była prawie 6-krotnie, 28-krotnie i 43-krotnie wyższa w grupie pegwisomantu u pacjentów stosujących odpowiednio 10, 15, 20mg pegwisomantu w porównaniu do grupy placebo w 12-tygodniowym okresie obserwacji, zaś wynik jest znamieny statystycznie. Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami na korzyść pegwisomantu w porównaniu z placebo odnotowano także w odniesieniu do normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy ogółem (Tabela 4).

W przedłużeniu badania Trainer 2000 (Lely 2001) normalizacja stężenia IGF-1 wystąpiła u 97% pacjentów, w badaniach Drake 2001 i Herman-Bonert 2000 u 100% pacjentów. W przypadku pozostałych badań (Tabela 5) odsetek osób z normalizacją stężenia IGF-1 w surowicy wyniósł po 1 roku leczenia od 62-75% pacjentów, po 2 i 3 latach odpowiednio 75% i 79% pacjentów.

Tabela 5. Odsetek pacjentów z normalizacją stężenia IGF-1 w surowicy, badania bez randomizacji.

Badanie	Okres obserwacji (miesiące)											
	3		6		12		18		24		36	
	n / N	%*	n / N	%*	n / N	%*	n / N	%*	n / N	%*	n / N	%*
Basavilbaso 2010	9 / 20	45	10 / 17	59	-	-	-	-	-	-	-	-
Colao 2006	-	-	8 / 14	57	9 / 12	75	-	-	-	-	-	-
Strasburger 2007	-	-	142 / 218	65	113 / 160	71	-	-	74 / 99	75	20 / 25	80
Higham 2009	-	-	-	-	-	-	50 / 57	88	-	-	-	-
Jawiarczyk 2008	1 / 6	17	-	-	-	-	37 / 44	84	-	-	-	-
Marazuela 2009	-	-	-	-	-	-	37 / 44	84	-	-	-	-
Trainer 2009	-	-	-	-	283 / 456	62	-	-	-	-	-	-
Berg 2009^	-	-	12 / 12	100	-	-	-	-	-	-	-	-

* obliczone przez analityka AOTM

^ dodane przez analityka AOTM

o **Zmiana stężenia IGF-1 w surowicy**

Informacje dotyczące zmiany stężenia IGF-1 w surowicy zamieszczono w badaniach podanych w Tabeli 6. W badaniu Herman-Bonert 2000 nie podano informacji na temat średnich zmian stężenia IGF-1, lecz jedynie informację o normalizacji tego parametru u wszystkich trzech chorych leczonych bezskutecznie okreotydem i agonistą dopaminy w następstwie terapii pegwisomantem w dawce 25 mg dziennie.

We wszystkich trzech grupach pacjentów w badaniu Trainer 2000 odnotowano znamienne statystycznie redukcję stężenia IGF-1. Również różnice pomiędzy dawkami były znamienne statystycznie: 10 mg vs 15 mg, $p = 0,005$; 10 mg vs 20 mg, $p < 0,001$ i 15 mg vs 20 mg, $p = 0,02$. Znamienne statystycznie redukcję stężenia IGF-1 po terapii pegwisomantem w porównaniu do wartości początkowych odnotowano także w większości badań, których wyniki przedstawiono w Tabeli 6, z wyjątkiem badań Drake 2001, De Marinis 2007, Schreiber 2007, Trainer 2009, Buhk 2010 i Berg 2010, w których nie podano informacji na temat istotności statystycznej wyników.

Tabela 6. Zmiana stężenia IGF-1 w surowicy.

Badanie	Pegwisomant Dawka [mg] / dobę	N	Wartość wyjściowa [μg/l] (SD)	Zmiana [%] / SD	Różnica zmian procentowych (95%CI)	Okres obserwacji	p
Trainer 2000	10	26	627 (251)	-26,7 / 27,9	-22,7 (-34,4; -11,0)	12 tyg.	<0,001
	placebo	31	670 (288)	-4,0 / 16,8			
	15	26	649 (293)	-50,1 / 26,7	-46,1 (-57,5; -34,7)		<0,001
	20	28	732 (205)	-62,5 / 21,3	-58,5 (-68,2; -48,8)		<0,001
Lely 2001	10-40	160	760 (306)	-467 [^] / 24*	-	6 mies.	<0,001
			806 (297)	-526 [^] / 29*		12 mies.	
			847 (321)	-523 [^] / 40*		18 mies.	
Drake 2001	15-40	3	920 (351)	258 [^] / 91	-	1 rok	b.d.
		4				2 lata	
Basavilbaso 2010	9,6	20	813 / 342	-39,5	-	3 mies.	<0,01
		17		-55		6 mies.	<0,001
Berg 2009	13,5	12	408 / 114	-51	-	6 mies.	<0,001
Colao 2006	10-40	14	775 / 141	-67	-	6 mies.	<0,0001
De Marinis 2007	10-25	b.d.	579 / 446-1040	-30	-	6 mies.	b.d.
		b.d.		-57		12 mies.	<0,001
Schreiber 2007	10-50	147	526 / 232	-42	-	6 mies.	b.d.
		102		-48		12 mies.	b.d.
		39		-45 ^{^^}		24 mies.	b.d.
Jawiarczyk 2008	10-20	6	739 / 623-800	-43,4	-	2 tyg.	0,0277
Plöckinger 2008	10-25	5	574 / 126	-67	-	6 mies.	<0,03
Trainer 2009	11,3	b.d.	518 / 296	-47	-	12 mies.	b.d.
Zgliczyński 2007	10 / 30 co 4 tyg.	5	1270 / 175	-52	-	3 mies.	<0,02
Buhk 2010**	5-30	57	1,70 / 1,1	-41	-	6 mies.	b.d.
		49		-47		12 mies.	b.d.
		45		-52		24 mies.	b.d.
Berg 2010**	b.d.	62	1,73 / 0,85	-46	-	12 mies.	b.d.

Schreiber 2007**	10-50	147	1,75 / 0,91	-40	-	6 mies.	<0,0001
		102		-45		12 mies.	<0,0001
		39		-49		24 mies.	<0,0001
Marazuela 2009	>10	b.d.	2,15 / 0,84	-60	-	18 mies.	<0,001
Basavilbaso 2010**	9,6	20	2,64 / 1,1	-40	-	3 mies.	<0,01
		17		-51		6 mies.	<0,001
Ezzat 2009*	10-30	b.d.	3,29 / 0,42*	-54	-	18 mies.	0,001
				-50		27 mies.	0,0003

^ µg/l

*SE

** jednostki: krotność górnej granicy normy

o Stężenie GH w surowicy

Informacje dotyczące zmiany stężenia GH w surowicy przedstawiono na podstawie wyników badań podanych w Tabeli 7. Różnice znamienne statystycznie na korzyść pegwisomantu w porównaniu do placebo odnotowano w badaniu Trainer 2000 dla dawki 15 i 20 mg ($p < 0,001$), różnica pomiędzy placebo i dawką 10 mg była nieistotna statystycznie. Również w publikacji Lely 2001 (po 6, 12 i 18 miesięcy terapii pegwisomantem) zaobserwowano istotne zmiany stężenia hormonu wzrostu w surowicy względem wartości wyjściowej ($p < 0,05$). W badaniu Jawiarczyk 2008 wartość spadku stężenia GH była istotna jedynie po 1 tygodniu obserwacji ($p=0,043$). W badaniu de Marinis 2007 znamienne statystycznie obniżenie stężenia hormonu wzrostu zaobserwowano zarówno po półrocznym, jak i rocznym okresie terapii ($p=0,03$). Natomiast w badaniu Colao 2006 odnotowano nieistotne statystycznie podwyższenie stężenia hormonu wzrostu w surowicy po 24-miesięcznej terapii pegwisomantem.

Tabela 7. Zmiany stężenia GH w surowicy.

Badanie	Pegwisomant Dawka [mg] / dobę	N	Wartość wyjściowa [ng/ml] (SD)	Zmiana [ng/ml] / SD	Różnica zmian (95%CI)	Okres obserwacji	p
Trainer 2000	placebo	31	8,7 (20,1)	-0,8 / 5,0	-	12 tyg.	-
	10	26	7,8 (10,5)	2,7 / 5,5	3,5 (0,8; 6,2)		0,08
	15	26	11,5 (23,1)	9,2 / 10,6	10,0 (5,8; 14,2)		<0,001
	20	28	8,1 (10,6)	14,4 / 21,2	15,2 (7,5; 22,9)		<0,001
Lely 2001	10-40	160	10,9* (1,5)**	12,5* (2,1)**	-	6 mies.	<0,05
			13,2* (2,1)**	12,5* (3,0)**		12 mies.	
			19,2* (4,3)**	14,2* (5,7)**		18 mies.	
Colao 2006	10-40	14	22,9 (24)	51%	-	24 mies.	0,29
De Marinis 2007	10-25	8	7,7 (3,4-19,0)^	-55%	-	6 mies.	0,03
				-58%		12 mies.	
Jawiarczyk 2008	10-20	6	4,4 (3,5-6,9)^	-16%	-	15 dni	0,043#

* µg/l

** SE

^ zakres

^^ mediana, przedział międzykwartylowy

wartość p po 1 tygodniu badania

o Objętość gruczołka przysadki

Ten punkt końcowy oceniano w badaniach: Trainer 2000, Lely 2001, Buhk 2010, Buchfelder 2009, Colao 2006. Objętość nowotworu przysadki w badaniu Trainer 2000 oceniano na podstawie zdjęć z rezonansu magnetycznego, ocena ta została wykonana przez jedną osobę zaślepioną pod względem terapii przypisanej

do danego pacjenta. Nie odnotowano zmian istotnych statystycznie w porównaniu do placebo odnośnie wielkości guza. Zmian znamienych statystycznie nie odnotowano również w badaniach Lely 2001 i Buhk 2009 (Tabela 8). W badaniu Buchfelder 2009 u 3 na 18 pacjentów (16,7%) odnotowano zwiększenie objętości guza po rozpoczęciu terapii pegwisomantem, lecz nie był to wynik istotny statystycznie. Z kolei w publikacji Colao 2006 u 4 (28,6%) pacjentów odnotowano istotną statystycznie redukcję wielkości guza o od 30,8% do 46,5% wielkości wyjściowej, natomiast u 2 pacjentów (14,3%) zaobserwowano znamieny statystycznie wzrost objętości guza (o 39% i o 41%). U pozostałych 8 pacjentów (57,1%) nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w wielkości nowotworu.

Uwagi analityka AOTM: Objętość gruczolaka przysadki oceniano także w badaniu Trainer 2009 i Basavilbaso 2010. W badaniu Trainer 2009 zmianę w rozmiarze gruczolaka zaobserwowano u 70 pacjentów (8,8%), z czego u 31 pacjentów gruczolak się zmniejszył, u 22 osób zaobserwowano wzrost, dodatkowo u dwóch kolejnych osób wzrost guza nastąpił przed podaniem pegwisomantu. U pozostałych pacjentów nie potwierdzono wzrostu objętości guza, pomimo takiego podejrzenia przez badającego, lub też otrzymano sprzeczne wyniki badań. Z kolei w badaniu Basavilbaso 2010 objętość gruczolaka przysadki monitorowano u 15 pacjentów przez okres 36 miesięcy, u żadnego z nich nie zaobserwowano wzrostu.

Tabela 8. Objętość gruczolaka przysadki.

Badanie	Pegwisomant Dawka [mg] / dobę	N	Wartość wyjściowa ml (SD)	Zmiana [ml] / SE	Okres obserwacji	p
Trainer 2000	10	26	2,4 (2,6)	0,0	12 tyg.	0,06
	placebo	31	1,9 (1,8)	-0,1		
	15	26	3,3 (6,1)	0,1		0,35
	20	28	2,1 (1,9)	0,1		0,91
Lely 2001	10-40	131	2,41 (0,31)*	-0,033 / 0,057	12 mies.	0,353
Buhk 2010	5-30	45	1,86 (0,54)**	0,07	24 mies.	0,054

*SE

** mediana

o Jakość życia

Ten punkt końcowy oceniano w badaniach Trainer 2000, Colao 2006, Schreiber 2007, Sievers 2010. W badaniu Trainer 2000 dla wszystkich stosowanych dawek pegwisomantu istotne statystycznie redukcje liczby punktów w porównaniu do placebo obserwowano dla całkowitego wyniku kwestionariusza SSSA. Także w przypadku podskali oceniającej zmęczenie dla wszystkich dawek aktywnego leczenia odnotowano istotną statystycznie redukcję liczby punktów wyniku kwestionariusza w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku podskali oceniającej stopień opuchlizny tkanek miękkich oraz podskali oceniającej nadmierną potliwość, znamieną redukcję liczby punktów w skalach w porównaniu do placebo odnotowano dla pegwisomantu w dawce 15 i 20 mg. W przypadku wyników dla pozostałych podskal SSSA nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w porównaniu do grupy kontrolnej. W badaniu nie podano danych na temat znamienności różnic między poszczególnymi dawkami pegwisomantu. Z kolei w badaniu Colao 2006 nie zaobserwowano istotnych zmian w odniesieniu do ocenianych podskal kwestionariusza SSSA. W pozostałych dwóch badaniach, w których do oceny jakości życia użyto kwestionariusza PASQ (Schreiber 2007 i Sievers 2010), istotną poprawę zaobserwowano dla wyniku podskali oceniającej opuchliznę tkanek miękkich oraz punktacji ogólnej. Dodatkowo w publikacji Schreiber 2007 znamieną redukcję punktacji zaobserwowano dla podskali oceniającej ból głowy, ból stawów oraz ogólne warunki fizyczne, a w publikacji Sievers 2010 dla podskali dotyczącej parestezji i osiągniętego stanu zdrowia. W przypadku pozostałych podskal nie odnotowano różnic znamienych statystycznie względem wartości wyjściowych (Tabela 9).

Tabela 9. Ocena jakości życia.

Podskala kwestionariusza SSA	Pegwisomant Dawka [mg] / dobę	N	Wartość wyjściowa śr. wynik (SD)	Zmiana śr. wynik / SD	Różnica zmian (95%CI)	Okres obserwacji	p
Badanie Trainer 2000							
Całkowity wynik	placebo	31	14,2 (7,2)	1,3 / 6,0	-	12 tyg.	-
	10	26	14,8 (8,2)	-2,5 / 4,3	-3,8 (-6,6; -1,0)		0,02
	15	25	17,0 (8,6)	-4,4 / 5,9	-5,7 (-8,8; -2,6)		0,004
	20	28	14,9 (6,7)	-4,7 / 4,7	-6,0 (-8,8; -3,2)		<0,001
Stopień opuchlizny tkanek miękkich	placebo	31	2,1 (1,9)	0,3 / 2,3	-	12 tyg.	-
	10	26	2,4 (2,4)	-0,7 / 1,6	-1,00 (-2,05; 0,05)		0,12
	15	25	2,7 (2,4)	-1,2 / 2,3	-1,5 (-2,7; -0,3)		0,05
	20	28	2,8 (2,3)	-1,3 / 1,3	-1,6 (-2,6; -0,6)		<0,001
Bóle stawów	placebo	31	3,7 (2,0)	0,1 / 1,8	-	12 tyg.	-
	10	26	3,0 (1,9)	-0,3 / 1,8	-0,4 (-1,3; 0,5)		0,68
	15	25	3,2 (2,5)	-0,5 / 2,5	-0,6 (-1,7; 0,5)		0,17
	20	28	2,8 (2,0)	-0,4 / 2,1	-0,5 (-1,5; 0,5)		0,10
Ból głowy	placebo	31	2,1 (2,1)	0,1 / 1,7	-	12 tyg.	-
	10	26	2,5 (2,2)	-0,4 / 1,6	-0,5 (-1,4; 0,4)		0,58
	15	25	3,0 (2,3)	-0,3 / 1,4	-0,4 (-1,2; 0,4)		0,62
	20	28	2,1 (1,9)	-0,3 / 2,0	-0,4 (-1,3; 0,5)		0,24
Nadmierna potliwość	placebo	31	3,1 (2,5)	0,1 / 1,7	-	12 tyg.	-
	10	26	3,2 (2,2)	-0,6 / 1,6	-0,7 (-1,6; 0,2)		0,21
	15	25	3,8 (2,1)	-1,1 / 1,3	-1,2 (-2,0; -0,4)		0,003
	20	28	3,3 (1,9)	-1,7 / 1,6	-1,8 (-2,6; -1,0)		<0,001
Zmęczenie	placebo	31	3,2 (1,9)	0,7 / 1,5	-	12 tyg.	-
	10	26	3,7 (1,9)	-0,5 / 1,4	-1,2 (-2,0; -0,4)		0,03
	15	25	4,3 (2,5)	-1,3 / 1,7	-2,0 (-2,8; -1,2)		<0,001
	20	28	3,9 (2,0)	1,0 / 1,6	-1,7 (-2,5; -0,9)		<0,001
Podskala kwestionariusza SSA	N	Wartość wyjściowa (SD)	Wartość końcowa (SD)	Okres obserwacji	p		
Colao 2006							
Ból głowy	14	2,6 (1,9)	3,0 (2,4)	12 mies.	0,59		
Pocenie		2,0 (2,1)	1,6 (2,2)		0,36		
Ból stawów		3,9 (2,7)	2,8 (2,6)		0,08		
Zmęczenie		3,8 (2,3)	2,6 (2,6)		0,09		
Opuchlizna tkanek miękkich		2,1 (1,9)	2,1 (1,8)		1,00		
Parestezje		3,0 (2,7)	1,6 (2,5)		0,08		
Chrapanie		2,4 (2,3)	1,5 (1,9)		0,08		
Schreiber 2007 ^							
Ból głowy	62*	2,8 (2,5)	1,8 (2,1)	6 mies.	<0,01		
Pocenie		3,0 (2,4)	2,6 (2,1)		NS		
Ból stawów		3,5 (2,7)	2,9 (2,3)		<0,05		
Zmęczenie		3,7 (2,4)	3,2 (2,4)		NS		
Opuchlizna tkanek miękkich		2,9 (2,4)	2,1 (2,2)		<0,01		
Ogólne warunki fizyczne		4,6 (2,4)	3,7 (2,1)		<0,01		
Parestezje		2,3 (2,3)	1,3 (1,8)		NS		
Ogółem		18,1 (9,9)	14,5 (9,0)		<0,01		
Sievers 2010 ^							
Ból głowy	131	2,5 (2,5)	2,2 (2,4)	12 mies.	NS		
Pocenie		2,9 (2,7)	2,5 (2,3)	±6 mies.	0,0883		

Ból stawów		3,5 (2,7)	3,3 (2,5)		NS
Zmęczenie		3,4 (2,5)	3,2 (2,4)		NS
Opuchlizna tkanek miękkich		2,7 (2,5)	2,0 (2,2)		0,0026
Parestezje		2,3 (2,3)	1,7 (2,0)		0,0003
Osiągnięty stan zdrowia		4,5 (2,4)	3,9 (2,2)		0,0026
Ogółem		17,3 (10,7)	15,0 (9,8)		0,0023

^ podskale scenariusza PASQ

o Rozmiar pierścionka

Ten punkt końcowy opisano w badaniu Trainer 2000 i posłużył on do oceny zmniejszenia opuchlizny kończyn u pacjentów z akromegalią, poddanych terapii pegwisomantem. Pomiaru dokonano za pomocą 58 standaryzowanych na rozmiary europejskie pierścionków jubilerskich, o średnicy od 12,5 mm do 25 mm. Pomiaru dokonywano na 4 palcu prawej ręki; w przypadku gdy był on za duży dla największego rozmiaru – na ostatnim palcu prawej ręki. W porównaniu z placebo, różnice obserwowane dla leku w dawce 10 mg okazały się nieistotne statystycznie ($p = 0,16$), natomiast w przypadku wyższych dawek – 15 oraz 20 mg obserwowano znamienne statystycznie zmniejszenie opuchlizny rąk, ocenione w kontekście rozmiaru pierścionka ($p = 0,001$ oraz $p < 0,001$, odpowiednio dla obu dawek vs placebo).

Uwaga analityka AOTM: ten punkt końcowy oceniano także w badaniu Colao 2006. Nie zaobserwowano różnic znamienych statystycznie po zastosowaniu pegwisomantu w odniesieniu do pomiaru wyjściowego ($p=0,78$).

o Metabolizm glukozy

Metabolizm glukozy oceniano w badaniach Lely 2001, Colao 2006, De Marinis 2007, Berg 2010, Schreiber 2007, Strasburger 2007, Jawiarczyk 2008, Marazuela 2009, Zgliczyński 2007. W badaniu Trainer 2000 nie podano danych na temat metabolizmu glukozy. W publikacji Lely 2001 nie zaobserwowano istotnych zmian stężenia hemoglobiny glikowanej w poszczególnych grupach wydzielonych ze względu na okres obserwacji (6, 12 i 18 miesięcy). W badaniach bez randomizacji włączonych do analizy skuteczności najczęstszym parametrem oceniającym metabolizm glukozy był parametr HbA1c (Tabela 10).

Tabela 10. Stężenie hemoglobiny glikowanej wyjściowe i po leczeniu pegwisomantem.

Badanie	N	Okres obserwacji	Wartość wyjściowa % (SD)	Wartość końcowa % (SD)	p
Colao 2006 *	14	12 mies.	5,3 (0,7)	5,3 (0,5)	0,24
De Marinis 2007 *	8	6 mies.	5,9 (5,4-67)**	5,9 (5,6-6,4)**	b.d.
		12 mies.		5,7 (5,4-6,9)**	0,02
Berg 2010*	62	12 mies.	6,3 (1,0)	6,0 (1,0)	0,02
Schreiber 2007* [^]	56	6 mies.	6,3 (1,3)	6,0 (1,1)	< 0,05
	40	12 mies.		6,1 (1,0)	< 0,01
	18	24 mies.		5,7 (0,6)	NS
Strasburger 2007 [^]	66	6 mies.	7,0 (1,4)	6,5 (1,3)	< 0,05
Jawiarczyk 2008 [^]	1	15 dni	8,1 (b.d.)	7,7 (b.d.)	b.d.
Marazuela 2009 [^]	13	18 mies.	8,5 (2,2)	6,3 (1,4)	0,001
Zgliczyński 2007 ^{^^}	5	12 tyg.	8,8 (3,6)	7,0 (1,6)	NS

* dane dla populacji ITT

[^] dane dla populacji chorych z cukrzycą

** zakres

^{^^} dane dla grupy przyjmującej pegwisomant

W badaniach prezentujących dane dla populacji ITT istotny spadek stężenia hemoglobiny glikowanej w 12-miesięcznym okresie obserwacji odnotowano w badaniu De Marinis 2007 ($p=0,02$) oraz w analizie długoterminowej (Berg 2010, $p=0,02$); natomiast w publikacji Schreiber 2007 redukcja osiągnęła znamienność w podgrupie pacjentów chorych na cukrzycę po 6 i 12 miesiącach terapii ($p<0,05$ i $p<0,01$), po 24 miesiącach terapii różnica zmiany stężenia hemoglobiny glikowanej nie była znamienna statystycznie. W

badaniu Zgliczyński 2007 obserwowane po 12-tygodniowej terapii pegwisomantem zmniejszenie stężenia hemoglobiny glikowanej również nie osiągnęło założonego poziomu istotności statystycznej, a w badaniu Jawiarczyk 2008 nie podano informacji na temat istotności statystycznej redukcji HbA1c u 1 pacjenta z cukrzycą. W 2 pozostałych publikacjach, odnotowano istotną redukcję tego parametru (Marazuela 2009, Strasburger 2007). W badaniu Berg 2010 zaobserwowano ponadto, że poziom hemoglobiny glikowanej był wyjściowo istotnie wyższy u pacjentów z akromegalią w porównaniu do dopasowanej grupy kontrolnej.

Wyniki badań wtórnych na podstawie analizy producenta

o Moore 2009

Przegląd systematyczny badań klinicznych mający na celu ocenę efektywności klinicznej i ekonomicznej pegwisomantu w porównaniu do innego leczenia aktywnego lub braku interwencji, do którego włączano badania kliniczne z randomizacją i bez oraz serie przypadków (jeśli włączały przynajmniej 10 osób). Do przeglądu włączono 1 badanie RCT i 17 badań obserwacyjnych. Tylko jedno badanie włączało wyłącznie pacjentów nie wykazujących satysfakcjonującej odpowiedzi na inne formy leczenia.

Skuteczność kliniczna: W 12 tygodniu badania RCT wykazano istotną statystycznie w stosunku do początku badania poprawę dla objawów: opuchlizna tkanek miękkich i nadmierna potliwość (w dwóch grupach z większą dawką PEG) oraz zmęczenie (we wszystkich grupach PEG). W grupie placebo nie uzyskano istotnych statystycznie zmian, poza zmęczeniem, które uległo pogorszeniu. Istotną statystycznie poprawę objawów (opuchlizna tkanek miękkich, ból głowy, ból stawów, ogólna kondycja fizyczna i całkowity wynik) wykazano również w 6 miesiącu badania obserwacyjnego. W pozostałych badaniach oceniających ten punkt końcowy zaobserwowano korzystny wpływ leku, ale wyniki nie były statystycznie znamienne. W badaniu RCT i 1 badaniu obserwacyjnym odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie rozmiaru pierścionka w trakcie stosowania PEG. W żadnym z 6 badań (w tym również w badaniu RCT) oceniających zmianę objętości guza nie wykazano istotnych statystycznie zmian w porównaniu do wartości początkowych.

Poziom IGF-1 był głównym punktem końcowym w badaniu RCT - w każdej grupie PEG, ale nie w grupie placebo, uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie poziomu IGF-1. W każdym ocenianym punkcie czasowym wykazano istotne statystycznie różnice w grupach PEG w porównaniu do grupy placebo. W 12 tygodniu badania poziom IGF-1 unormalizował się u 10%, 38%, 75% i 82% pacjentów, odpowiednio z grup placebo, 10, 15 i 20 mg PEG. W fazie dodatkowej tego badania (badanie obserwacyjne) po 12 miesiącach u 97% pacjentów poziom IGF-1 unormował się. W pozostałych badaniach również wykazano, że stosowanie PEG wpływa na zmniejszenie i ustabilizowanie poziomu IGF-1. W badaniu RCT wykazano także istotne statystycznie zwiększenie poziomu GH w porównaniu do wartości początkowych. Natomiast w pozostałych 3 badaniach obserwacyjnych oceniających ten punkt końcowy zmiany poziomu GH nie były statystycznie znamienne.

Bezpieczeństwo: W badaniu RCT w grupie 20 mg PEG następujące działania niepożądane były częstsze niż w grupie placebo: infekcje, ból głowy, reakcja w miejscu iniekcji, ból, biegunka, nudności, wzdęcia. W grupie PEG 15 mg częstsze niż w grupie placebo były: infekcje, reakcja w miejscu iniekcji, nudności i wzdęcia; a w grupie PEG 10 mg: infekcje, reakcje w miejscu iniekcji, ból i biegunka. W pozostałych badaniach oceniających bezpieczeństwo stosowania PEG najczęstszymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: infekcje, ból głowy, reakcja w miejscu iniekcji, zmęczenie, bezsenność (krótkotrwała), ból, biegunka, objawy grypopodobne, przypadkowe zranienie, hipercholesterolemia, ból pleców, astenia, ból stawów, zapalenie zatok.

Wnioski: Pegwisomant jest wysoce skuteczny w normowaniu poziomu IGF-1 u osób z akromegalią. Nasilenie objawów chorobowych zmniejszyło się, ale brak jest długoterminowych dowodów potwierdzających skuteczność leku w zmniejszaniu nasilenia objawów chorobowych, poprawie jakości życia, przestrzeganiu zaleceń lekarzy oraz bezpieczeństwa.

Źródło: AW-37

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono biorąc pod uwagę odnotowane działania niepożądane oraz metodykę badania. Jedynie w przypadku danych z badania z randomizacją (Trainer 2000), możliwa była porównawcza ocena w odniesieniu do placebo i oszacowanie ryzyka względnego (RR), w badaniu tym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem pegwisomantu i placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących punktów końcowych: zakażenia górnych dróg oddechowych, poważne działania niepożądane, reakcja w miejscu iniekcji, ogólne dolegliwości bólowe, ból głowy, wzdęcia, biegunka, nudności po 3 miesiącach obserwacji (Tabela 11).

Tabela 11. Informacje dotyczące bezpieczeństwa, pegwisomant vs placebo, badanie Trainer 2000.

Dawka [mg] / dzień	Pegwisomant			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Poważne działania niepożądane							
10	26	0	0	32	0	0	NS
15	26	1	3,8	32	0	0	NS
20	28	0	0	32	0	0	NS
Zakażenia górnych dróg oddechowych							
10	26	5	19	32	5	16	1,23 (0,42; 3,61)
15	26	4	15	32	5	16	0,98 (0,31; 3,08)
20	28	5	18	32	5	16	1,14 (0,37; 3,37)
Reakcja w miejscu iniekcji							
10	26	2	8	32	0	0	6,13 (0,58; 67,13)
15	26	1	4	32	0	0	3,68 (0,31; 44,01)
20	28	3	11	32	0	0	7,98 (0,79; 84,00)
Ogólne dolegliwości bólowe							
10	26	2	8	32	2	6	1,23 (0,23; 6,62)
15	26	1	4	32	2	6	0,62 (0,08; 4,46)
20	26	4	14	32	2	6	2,29 (0,53; 10,16)
Ból głowy							
10	26	3	12	32	4	12	0,92 (0,25; 3,39)
15	26	2	8	32	4	12	0,62 (0,14; 2,65)
20	28	3	11	32	4	12	0,86 (0,23; 3,16)
Wzdęcia							
10	26	0	0	32	0	0	1,23 (0,07; 20,88)
15	26	1	4	32	0	0	3,68 (0,31; 44,01)
20	26	3	11	32	0	0	7,98 (0,79; 84,00)
Biegunka							
10	26	1	4	32	1	3	1,23 (0,13; 11,44)
15	26	0	0	32	1	3	0,41 (0,03; 4,77)
20	28	4	14	32	1	3	4,57 (0,74; 29,55)
Nudności							
10	26	0	0	32	1	3	0,41 (0,03; 4,77)
15	26	2	8	32	1	3	2,46 (0,34; 18,22)
20	28	4	14	32	1	3	4,57 (0,74; 29,55)

Pozostałe badania nie uwzględniały grupy kontrolnej, stąd niemożliwe było oszacowanie parametru względnego, dlatego też dla danych z tych prób klinicznych obliczano średni ważony odsetek zdarzeń wraz z 95% przedziałem ufności. Ponieważ w publikacjach opisujących rozpatrywane badania zazwyczaj nie podawano informacji o stopniu ciężkości odnotowanych działań niepożądanych, dane porównywano bez

rozdzielania przypadków w różnym stopniu nasilenia. Z uwagi na dużą liczbę różnych obserwowanych działań niepożądanych w analizie bezpieczeństwa uwzględniono jedynie częste działania niepożądane podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego Somavert (Tabela 12).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zakażenia górnych dróg oddechowych (25%), objawy grypopodobne (21%), przypadkowe zranienie (16%), ogólne dolegliwości bólowe (16%), hipercholesterolemia (14%), ból pleców (14%), ból stawów (12%), działania niepożądane związane z leczeniem (13%), zapalenie zatok (11%). Średni ważony odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych wyniósł 12%, natomiast zgon wystąpił u 1,3% pacjentów. W przedłużeniu badania RCT (Lely 2001) utrata pacjentów z badania ogółem wyniosła 27% po 18 miesiącach leczenia, podobny odsetek zaobserwowano w badaniu Buhk 2010 po 24 miesiącach leczenia. Z kolei poważne działania niepożądane wystąpiły u 50% pacjentów po średnio 15 miesiącach leczenia (Strasburger 2007). W badaniach obserwowano także przeciwciała przeciwko GH u 10-17% pacjentów po 3 i 18 miesiącach leczenia pegwisomantem oraz nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby u kilku - kilkunastu procent pacjentów.

Tabela 12. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły oceniane działania niepożądane.

Badanie	Dawka [mg] / dzień	Okres obserwacji	Działanie niepożądane			Średni ważony odsetek (95% CI)
			N	n	%	
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych						
Basavilbaso 2010	10-30	6 mies.	28	5	17,9	12% (9%; 15%)
Strasburger 2007	10-50	śr. 15,6 mies.	263	29	11,0	
Higham 2009	10-60	10 lat	57	6	10,5	
Lely 2001^^	10-40	18 mies.	160	9	5,6	
Schreiber 2007^^	10-50	Do 24 mies.	229	18	7,9	
Marazuela 2009^^	pocz. 10	śr. 22,7 mies.	44	4	9,0	-
Utrata pacjentów z badania ogółem^^						
Buhk 2010	5-30	24 mies.	61	45	26,2	-
Trainer 2000	10-20	3 mies.	80	2	2,5	-
Lely 2001	10-40	18 mies.	160	30	26,8	-
Higham 2009	10-60	10 lat	57	27	47,4	-
Marazuela 2009	pocz. 10	śr. 22,7 mies.	44	2	4,5	-
Colao 2006	10-40	12 mies.	15	2	19,0	-
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	4	21,1	-
Ciężkie działania niepożądane						
Trainer 2000^^	10-20	3 mies.	80	1	1,3	-
Trainer 2009	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	56^^	7,1^^	-
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	29*	25,4	-
Strasburger 2007	10-50	śr. 15,6 mies.	63	32	50,8	-
Działania niepożądane ogółem						
Basavilbaso 2010	10-30	6 mies.	28	8	29,6	-
Trainer 2009	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	142	17,9	-
Higham 2009^^	10-60	10 lat	57	17	30,0	-
Działania niepożądane związane z leczeniem						
Trainer 2009	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	69	8,7	13% (7%; 19%)
Basavilbaso 2010	10-30	6 mies.	28	6	21,4	
Strasburger 2007	10-50	śr. 15,6 mies.	263	19	7,2	
Marazuela 2009	pocz. 10	śr. 22,7 mies.	44	11	25,0	
Zakażenia górnych dróg oddechowych						
Lely 2001	10-40	18 mies.	160	52	33,0	25% (12%; 41%)
Trainer 2000	10-20	3 mies.	80	14	17,5	
Reakcja w miejscu iniekcji						
Trainer 2000	10-20	3 mies.	80	6	7,5	6,9% (3,0%; 12,3%)
Trainer 2009^	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	9	1,1	

Badanie	Dawka [mg] / dzień	Okres obserwacji	Działanie niepożądane			Średni ważony odsetek (95% CI)
			N	n	%	
Basavilbaso 2010	10-30	6 mies.	28	3	10,7	
Drake 2001	15-40	1 rok lub 2 lata	7	0	0	
Ezzat 2009	15-40	27 mies.	19	1	5,3	
Schreiber 2007	10-50	Do 24 mies.	229	17	7,4	
Jawiarczyk 2008	10-20	2 tyg.	6	0	0	
Marazuela 2009	pocz. 10	śr. 22,7 mies.	44	4	9,1	
Lely 2001	10-40	18 mies.	160	18	11,0	
Zapalenie zatok						
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	3	15,8	11% (7%; 16%)
Lely 2001	10-40	18 mies.	160	16	10,0	
Ogólne dolegliwości bólowe						
Trainer 2000	10-20	3 mies.	80	7	8,75	16% (5%; 31%)
Lely 2001	10-40	18 mies.	160	36	23,0	
Ból głowy						
Trainer 2000	10-20	3 mies.	80	8	10,0	8,30% (1,48%; 19,92)
Trainer 2009^	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	3	0,4	
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	5	21,1	
Schreiber 2007	10-50	Do 24 mies.	229	4	1,7	
Marazuela 2009	pocz. 10	śr. 22,7 mies.	44	2	5,0	
Lely 2001	10-40	18 mies.	160	41	26,0	
Higham 2009^^	10-60	10 lat	57	2	3,5	-
Zawroty głowy						
Trainer 2009^	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	4	0,5	3,8% (0,6%; 20,6%)
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	2	10,5	
Ból pleców						
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	3	16,0	14% (9%; 19%)
Lely 2001	10-40	18 mies.	160	21	13,0	
Ból stawów						
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	2	10,5	12% (8%; 17%)
Lely 2001	10-40	18 mies.	160	19	12,0	
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	2	10,5	-
Bóle mięśniowo - szkieletowe						
Trainer 2009	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	2	0,2	-
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	2	10,5	
Wzdęcia						
Trainer 2000	10-20	3 mies.	80	4	5,0	5,9% (2,2%; 11,3%)
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	1	5,3	
Biegunka						
Trainer 2000	10-20	3 mies.	80	5	6,25	5,23% (0,02%; 20,88%)
Trainer 2009^	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	1	0,1	
Lely 2001	10-40	18 mies.	160	23	14,0	
Zaparcia						
Trainer 2009^	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	1	0,1	3,28% (1,58%; 22,17%)
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	2	10,5	
Nudności						
Trainer 2000	10-20	3 mies.	80	6	7,5	8,8% (3,9%; 15,6%)
Jawiarczyk 2008	10-20	2 tyg.	6	1	16,7	
Częstomocz						
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	1	5,3	-
Zwiększona potliwość						
Trainer 2009^	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	3	0,4	-

Badanie	Dawka [mg] / dzień	Okres obserwacji	Działanie niepożądane			Średni ważony odsetek (95% CI)
			N	n	%	
Wysypka						
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	1	5,3	-
Przypadkowe zranienie						
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	1	5,3	16,4% (11,4%; 22,1%)
Lely 2001	10-40	18 mies.	160	28	18,0	
Astenia						
Trainer 2009 [^]	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	2	0,2	4,47% (0,97%; 25,11%)
Lely 2001	10-40	18 mies.	160	21	13,0	
Zmęczenie						
Trainer 2009 [^]	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	2	0,2	5,07% (1,92%; 31,22%)
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	3	15,8	
Bezsenność						
Trainer 2009 [^]	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	2	0,2	1,86% (0,48%; 11,31%)
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	1	5,3	
Objawy grypodobne						
Lely 2001	10-40 mg	18 mies.	160	33	21,0	-
Nadciśnienie tętnicze						
Trainer 2009 [^]	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	2**	0,12	-
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	1	5,3	
Hipercholesterolemia						
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	1	5,3	13,7% (9,1%; 19,1%)
Lely 2001	10-40	18 mies.	160	23	14,0	
Zwiększony apetyt						
Trainer 2009 [^]	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	1	0,1	-
Zwiększenie masy ciała						
Trainer 2009 [^]	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	1	0,1	1,73% (0,78%; 11,89%)
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	5	26,3	
Zgon						
Trainer 2009	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	2 [^]	0,2	1,26% (0,002%; 4,78%)
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	0	0	
Higham 2009 ¹	10-60	10 lat	57	2	3,5	
Schreiber 2007 ^{^^}	10-50	Do 24 mies.	229	3 [^]	1,3	
Przeciwciała przeciwko GH^{^^}						
Trainer 2000	10-20	3 mies.	80	8	10,0	-
Lely 2001	10-40	18 mies.	160	27	16,9	-
Zator płucny^{^^}						
Higham 2009 ^{^^}	10-60	10 lat	57	1	1,6	-
Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby^{^^}						
Colao 2006	10-40	12 mies.	15	2	13,3	-
Trainer 2009	20 lub mniej	śr. 1,66 lat	792	29	3,7	-
Basavilbaso 2010	10-30	6 mies.	28	3	10,7	-
Ezzat 2009	10-40	27 mies.	19	2	10,5	-
Lely 2001	10-40	18 mies.	160	2	1,2	-
Schreiber 2007	10-50	Do 24 mies.	229	12 ²	5,2	-
Marazuela 2009	pocz. 10	śr. 22,7 mies.	44	2	4,5	-

* liczba zdarzeń niepożądanych łącznie u 19 pacjentów

^{^^} dodane przez analityka AOTM

¹ udar, *Staphylococcal septicaemia*

** w tym jedno ciężkie działanie niepożądane

[^] niezwiązane z leczeniem

² trzykrotny wzrost transaminaz

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Somavert®

Większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pegwisomantu było łagodnych lub umiarkowanie nasilonych, ustępujących z czasem i nie wymagających przerwania leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych, uważanych za związane ze stosowaniem preparatu Somavert, występujących u $\geq 5\%$ pacjentów z akromegalią, były: zmiany w miejscu wstrzyknięcia (11%), potliwość (7%), ból głowy (6%) i osłabienie (6%).

Tabela 13. Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Somavert®.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, leukopenia, leukocytoza, skłonność do krwawień
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy, senność, drżenie	niedoczulica, zaburzenia smaku, migrena, narkolepsja
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia, bolesność gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika		choroba Mènière'a
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, zaparcia, nudności, wymioty, uczucie pełności w jamie brzusznej, niestrawność, wzdęcia	suchość w jamie ustnej, guzki krwawnicze odbytu, hipersekrecja gruczołów ślinowych, zaburzenia ze strony zębów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		krwiomocz, białkomocz, wielomocz, zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	poty, świąd, wysypka	obrzęk twarzy, sucha skóra, skłonność do siniaków, poty nocne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle mięśni, obrzęki obwodowe	zapalenie stawów
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipercholesterolemia, przyrost masy ciała, hiperglikemia, uczucie głodu	hipertriglicydemia, hipoglikemia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zespół grypopodobny, zmęczenie, krwiaki i krwawienia w miejscu wkłucia, odczyny miejscowe w miejscu wstrzyknięcia (w tym reakcja nadwrażliwości w miejscu wstrzyknięcia), przerost tkanek w miejscu wstrzyknięcia (np.: lipohipertrofia)*	obrzęki kończyn dolnych, gorączka, osłabienie, zmienione samopoczucie, zaburzenia gojenia, obrzęki obwodowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby (np. zwiększenie transaminaz)	
Zaburzenia psychiczne	niezwykłe sny, zaburzenia snu	rozdrażnienie, apatia, splątanie, zwiększenie libido, napady paniki, krótkotrwała utrata pamięci

* Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia, opisywanych jako ogniskowy rumień lub bolesność ustępowała samoistnie podczas dalszej terapii preparatem Somavert, po zastosowaniu miejscowego leczenia objawowego; obserwowano występowanie przerostu tkanek w miejscu wstrzyknięcia, w tym lipohipertrofię; U 16,9% pacjentów otrzymujących preparat Somavert obserwowano pojawienie się niskich mian przeciwciał przeciwko hormonowi wzrostu; znaczenie kliniczne pojawienia się tych przeciwciał nie zostało ustalone.

Źródło: AW-37

6.1.3.2.2. Informacje z innych źródeł

Health Canada, Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 18, Issue 4, Październik 2008

W kwartalnym podsumowaniu alarmów służby zdrowia i konsumentów zwrócono uwagę na zwiększone ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych spowodowane preparatem Somavert. *Źródło: AW-39*

Health Canada, czerwiec 2008

Doniesienie dotyczy zwiększonego ryzyka problemów z wątrobą u pacjentów stosujących Somavert w skojarzeniu z analogami somatostatyny. W post-marketingowym badaniu wykazano, że u 3 z 26 pacjentów leczonych pegwisomantem w skojarzeniu z octanem oktreotydu otrzymano wyższe niż zazwyczaj wyniki testów wątrobowych. Dwóch z trzech pacjentów otrzymywało wyższe niż zazwyczaj dawki octanu oktreotydu (30 mg co 2 tyg.) w połączeniu z normalną dawką Somavertu (10 mg dziennie). Po zaprzestaniu leczenia wszyscy pacjenci wyniki testów unormowały się. Skojarzenie pegwisomantu i analogów somatostatyny nie jest zatwierdzone w leczeniu akromegalii, ponieważ nie oceniono bezpieczeństwa i skuteczności tej terapii. *Źródło: AW-40*

Pegvisomant a last resort in acromegaly, Rev Prescrire July-August 2004; 24 (252): 491-1/491-4

Pegvisomant jest zarejestrowany w leczeniu pacjentów z akromegalią, którzy słabo odpowiadali na leczenie operacyjne i / lub radioterapię i u których terapia analogami somatostatyny nie powiodła się. Brak jest opublikowanych badań oceniających pegwisomant jako alternatywną terapię u pacjentów, którzy byli leczeni analogami somatostatyny. Większość z dostępnych danych pochodzi z badania RCT z użyciem placebo jako komparatora o 3-miesięcznym okresie obserwacji, w którym wykazano, że pegwisomant normalizuje poziom IGF-I, jednakże w badaniu nie zamieszczono informacji o skuteczności poprzedniej terapii, stąd to badanie nie jest dostatecznym dowodem, który mógłby poprzeć zatwierdzone wskazanie. Pegwisomant obniża poziom IGF-I ale również podwyższa poziom GH. Wzrost rozmiaru gruczolaka zaobserwowano u 4 ze 160 pacjentów w badaniach klinicznych. Ponadto dostępne dane nie rozwiązują kwestii jego prawdopodobnej hepatotoksyczności. W praktyce terapia pegwisomantem jest uzasadniona u pacjentów z poważnymi komplikacjami choroby i którzy nie posiadają innych opcji leczenia. Jednakże ci pacjenci (których jest niewiele) muszą być starannie monitorowani i włączeni do właściwego rejestru. *Źródło: AW-41*

6.2. Efektywność ekonomiczna

W celu określenia stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (efektywności ekonomicznej) oceniono raport złożony wraz z wnioskiem o finansowanie ze środków publicznych, w tym wykonano wyszukiwania własne.

6.2.1. Kompletność dowodów naukowych

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych dowodów naukowych, które powinny być włączone do analizy ekonomicznej.

6.2.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Ocena zgodności z wytycznymi:

Analiza wpływu na budżet jest zgodna z wytycznymi AOTM. *Źródło: AW-38*

6.2.3. Wyniki

Cel analizy: oszacowanie kosztów efektywności stosowania preparatu Somavert (pegwisomant) u chorych z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

W analizie oparto się częściowo na walijskim modelu ekonomicznym dla pegwisomantu oraz na jego późniejszych modyfikacjach z uwzględnieniem aktualnych polskich wytycznych oceny technologii medycznych.

Przeprowadzono **analizę kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego**, przy założeniu, że pegwisomant będzie refundowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego dostępnego dla chorych z akromegalią, nieodpowiadających w wystarczającym stopniu na dotychczasowe leczenie. Dla analizowanych porównań wykonano także analizę **kosztów-efektywności**, jako efekt przedstawiając zyskane lata życia oraz analizę **kosztów-konsekwencji**. Przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**. Przyjęto stopę dyskontową dla kalkulacji kosztów na poziomie 5%, a dla efektów 3,5%.

Model decyzyjny opracowany na potrzeby analizy ma charakter łańcucha Markowa, przy długości cyklu wynoszącej 1 rok. Zawiera on dwa ramiona, odpowiadające porównywanym scenariuszom: **aktualnemu**, w którym chorzy z akromegalią otrzymują leczenie standardowe o niewystarczającej skuteczności (analogi somatostatyny i bromokryptynę) oraz scenariuszowi **nowemu**, w którym dostępny i refundowany jest pegwisomant (Somavert). Zastosowaną w modelu metodą obliczeniową jest jednopoziomowa symulacja Monte Carlo. W obu porównywanych scenariuszach obserwowani są pacjenci w średnim wieku odpowiadającemu rozpoznaniu choroby w warunkach polskich. Zdarzenia, które mogą wystąpić w trakcie rocznego cyklu, uwzględnione w modelu to:

- uzyskanie normalizacji stężenia IGF-1 – pacjent rozpoczyna następny cykl w stanie z normalnym stężeniem IGF-1 (stosując tylko pegwisomant);
- nieuzyskanie normalizacji stężenia IGF-1 – pacjent rozpoczyna następny cykl w stanie bez normalizacji stężenia IGF-1 (stosując leczenie standardowe lub pegwisomant);
- wystąpienie działań niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia pegwisomantem (tylko pierwszy cykl);
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Parametry modelu to parametry definiujące charakterystykę indywidualnych pacjentów, prawdopodobieństwa przejścia odpowiadające możliwym zdarzeniom oraz parametry opisujące składowe koszty i efekty związane z przebiegiem choroby i rodzajem leczenia. Wartości podstawowe oraz zakresy zmienności poszczególnych parametrów zostały ustalone głównie w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej oraz szybkich przeglądów publikacji przeprowadzonych w najważniejszych bazach informacji medycznych.

Dane dot. rozkładu płci dla polskiej populacji zaczerpnięto z opracowań GUS za rok 2009. Przyjęty średni wiek pacjentów wyniósł 52 lata.

W modelu przyjęto następujące wartości prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń:

- prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie pegwisomantem zdefiniowanej jako normalizacja stężenia IGF-1 – 80%,
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia pegwisomantem z powodu działań niepożądanych – 12%
- prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny u chorych z normalizacją stężenia IGF-1: SMR = 2,5
- prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny u chorych bez normalizacji stężenia IGF-1: SMR = 1,1

Założono, że w przypadku refundowania pegwisomantu w ramach programu terapeutycznego, jeżeli pacjent nie uzyska normalizacji stężenia IGF-1 w ciągu pierwszego roku, jego udział w programie zostanie przerwany.

Zdefiniowanym w modelu stanom zdrowia i ścieżkom zdarzeń przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji przeżycia całkowitego. Wyrażona za pomocą indeksów użyteczności jakość życia pacjentów w modelu obejmowała dwa główne stany zdrowotne:

- o chorych z akromegalią, u których stosowane leczenie nie pozwala uzyskać normalizacji stężenia czynnika IGF-1, z podwyższonym ryzykiem powikłań choroby, w tym zgonu: redukcja wartości dla chorych z odpowiedzią o 13,6%
- o chorych z akromegalią, którzy dzięki zastosowaniu pegwisomantu uzyskują normalizację IGF-1 i przynajmniej częściową remisję choroby i obniżenie ryzyka powikłań: zależna od wieku dla populacji polskiej.

W celu oszacowania śmiertelności wśród analizowanych chorych, zastosowano metodę polegającą na wykonaniu przekształcenia krzywej przeżycia dla populacji ogólnej z wykorzystaniem standaryzowanego współczynnika umieralności (z ang. *standardised mortality ratio*, SMR) wyrażającego względną zmianę ryzyka (hazardu) zgonu w populacji chorych z akromegalią w stosunku do populacji ogólnej.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z akromegalią. Wyróżniono następujące wykorzystywane zasoby: koszt pegwisomantu i jego podania w programie terapeutycznym; diagnostyki i monitorowania leczenia w programie terapeutycznym; leczenie standardowe (analogi somatostatyny i bromokryptyna) i jego monitorowanie.

Koszty jednostkowe dla zasobów zużywanych w procesie leczenia pacjentów z akromegalią oparto na Zarządzeniach Prezesa NFZ i rozporządzeniach MZ. Nie wykonano bezpośredniej kalkulacji kosztów jednostkowych. Wycena punktów rozliczeniowych została oparta na informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami.

Tabela 14. Koszt jednostkowy preparatu Somavert.

Opakowanie	Cena producenta [PLN]	Cena producenta z VAT [PLN]	Koszt 1 mg [PLN]
Somavert 10 mg × 30			
Somavert 15 mg × 30			

Somavert dawkowany jest w zależności od okresowo zmierzonego stężenia IGF-1 w surowicy, średnie zużycie leku w mg/dobę oszacowano na podstawie badań klinicznych włączonych do przeglądu (15,1 mg/dobę). W analizie wrażliwości przyjęto wartości 15,09 mg/dobę i 17,4 mg/dobę.

Średni roczny koszt ciągłej terapii pegwisomantem oszacowano uwzględniając koszt jednostkowy oraz średnie zużycie leku.

Tabela 15. Roczny koszt leku Somavert w programie terapeutycznym.

Populacja	Koszt 1 mg [PLN]	Średnia dawka [mg/dobę]	Roczny koszt leku [PLN]
Normalne stężenie IGF-1		15,14	
Podwyższone stężenie IGF-1		16,14	

Przyjęto, że podanie leku odbywa się w ramach pierwszej, kwalifikującej wizyty w programie terapeutycznym, stąd nie generuje dodatkowych kosztów dla płatnika.

Przyjęto, że wszelkie wizyty monitorujące w programie będą pokrywać się z koniecznością wykonania badań diagnostycznych u chorych otrzymujących pegwisomant.

Tabela 16. Roczny koszt wizyt monitorujących w programie terapeutycznym.

Świadczenie	Wycena [pkt.]	Koszt dla płatnika [PLN]	Liczba wizyt		Roczny koszt [PLN]	
			I rok	> I roku	I rok	> I roku
5.08.06.0000003. Hospitalizacja w trybie jednodniowym	9	459	1	0	459	0

5.08.06.0000004. Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym	2	102	3+2	4	510	408
Razem			6	4	969	408

Koszty badań biochemicznych (stężenie IGF-1 w surowicy; ogólna morfologia krwi; aktywność aminotransferaz alaninowej (AlAT) i asparaginowej (AspAT) w osoczu; stężenie hemoglobiny glikowanej HbA1c) oparto na cennikach komercyjnych. Przyjęto, że badanie rezonansu magnetycznego wykonywane będzie raz w ciągu każdego roku leczenia (przyjęto koszt 1 009,80 PLN, w analizie wrażliwości 459 PLN).

Przyjęto konserwatywne założenie, że leczenie pegwisomantem nie generuje dodatkowych oszczędności w związku ze złagodzeniem lub nawet remisją powikłań towarzyszących akromegalii u pacjentów uzyskujących normalizację stężenia IGF-1, ze względu na fakt, iż oszacowane różnice w kosztach chorób towarzyszących w populacji ogólnej i stosującej pegwisomant były niewielkie.

W analizie uwzględniono najwyższe dawki analogów somatostatyny i bromokryptyny stosowanych w leczeniu standardowym.

Tabela 17. Koszty leków stosowanych w leczeniu standardowym / na jednego pacjenta.

Preparat	Dawka	Liczba dawek w opakowaniu	Cena detaliczna [PLN]	Koszt 1 dawki dla płatnika [PLN]	Udział leku	Koszt terapii / rok [PLN]
Sandostatin LAR	30 mg/4 tyg.	1	5 176,57	5 173,37	■	■
Somatuline Autogel	120 mg/4 tyg.	1	5 121,78	5 118,58	■	■
Bromocorn	20 mg/dobę	3,75	16,21	3,47	■	■
Razem						68 518,76

W obliczeniach kosztów uwzględniono rynkowe proporcje obu preparatów (Sandostatin LAR 30 mg i Somatuline Autogel 120 mg), opierając się na średniej miesięcznej liczbie sprzedanych opakowań na podstawie danych z IMS Health (sierpień 2009-lipiec 2010). W przypadku bromokryptyny założono, że otrzymują ją wszyscy chorzy.

Przyjęto, że badania laboratoryjne są wykonywane podczas okresowych wizyt specjalistycznych w zakresie endokrynologii, mających miejsce co 3 miesiące (4 razy do roku), realizowanych jako porady specjalistyczne w poradni endokrynologicznej. Dodatkowo, raz w roku chorzy mają wykonane badanie przysadki metodą rezonansu magnetycznego.

Tabela 18. Koszty porady i badania specjalistycznego.

Świadczenie	Wycena [pkt.]	Cena [PLN/pkt.]	Koszt porady [PLN]	Liczba porad	Razem
5.01.01.2000002. Porada specjalistyczna	4	9,56	38,24	4	152,96
5.03.00.0000078. MR badanie głowy bez i ze środkiem kontrastowym.	60	8,89	533,40	1	533,40
Razem					686,36

Przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną modelu. W wykonanej jednokierunkowej analizie wrażliwości wyniki obliczono przy założeniu zakresów zmienności niepewnych parametrów, określonych na podstawie przeglądu literatury lub w oparciu o przedziały ufności wokół średnich. W wielokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo warianty optymistyczny i pesymistyczny.

Ponadto Autorzy analizy zidentyfikowali następujące ograniczenia wykonanej analizy ekonomicznej:

- o ze względu na brak badań RCT w analizie oparto się na wynikach z badań bez grupy kontrolnej i badań obserwacyjnych, o niższej wiarygodności i zróżnicowanej metodycie.

- o metodyka badań, z których uzyskano wartości SMR, jest zróżnicowana i o różnej wiarygodności, stąd wybór konkretnych wartości w każdym przypadku może budzić zastrzeżenia.
- o w analizie założono, że w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi po roku ciągłego podawania leku Somavert, chory definitywnie kończy udział w programie terapeutycznym i powraca do leczenia standardowego.
- o przyjęto konserwatywne założenie, że leczenie pegwisomantem nie generuje dodatkowych oszczędności w związku ze złagodzeniem lub nawet remisją schorzeń towarzyszących akromegalii u pacjentów uzyskujących normalizację stężenia IGF-1.

Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

Tabela 19. Średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta w PLN.

Rodzaj kosztów	Somavert	Tylko leczenie standardowe	Różnica
Koszt pegwisomantu	2 257 920,82	0,00	2 257 920,82
Koszt leczenia standardowego	110 272,81	758 061,44	-647 788,64
Koszty monitorowania leczenia i diagnostyki	17 929,61	7 593,56	10 336,05
Razem	2 386 123,24	765 655,00	1 620 468,24

Średni koszt pegwisomantu przypadający na jednego pacjenta z akromegalią wynosi 2,26 mln PLN po zdyskontowaniu w dożywotnym horyzoncie czasowym. Wydatki ponoszone na leki standardowe w obu porównywanych scenariuszach wynoszą 110,3 tys. PLN i 758,1 tys. PLN. Koszty przypadające na jednego chorego, związane z monitorowaniem leczenia i badaniami diagnostycznymi wynoszą 17,9 tys. PLN w przypadku programu terapeutycznego z pegwisomantem i 10,3 tys. PLN w przypadku tylko leczenia standardowego. Koszt leczenia jednego pacjenta w dożywotnym horyzoncie czasowym przy pomocy Somavertu w skojarzeniu z analogami somatostatyny jest droższy w porównaniu do leczenia standardowego o 1,62 mln PLN.

Tabela 20. Średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywotnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta w PLN.

Efekt	Somavert	Tylko leczenie standardowe	Różnica
Lata życia (dyskontowane)	15,5	12,8	2,71
Lata życia (niedyskontowane)	24,9	18,9	6,02
QALY (dyskontowane)	13,0	9,5	3,48
QALY (niedyskontowane)	20,6	13,9	6,71

Wyniki analizy kosztów-efektywności

Tabela 21. Wyniki analizy kosztów-efektywności w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Schemat	Koszty [PLN]	Efekty [lata]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [lata]	ICER [PLN/LYG]
Somavert	2 386 123,24	15,4715	1 620 468,24	2,7143	597 011,47
Tylko leczenie standardowe	765 655,00	12,7572			

Uzyskana wartość parametru ICER wyniosła 597 tys. PLN za dodatkowy rok życia uzyskany u chorych z akromegalią, u których dostępne leczenie standardowe nie pozwoli na uzyskanie kontroli choroby.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Tabela 22. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.

Schemat	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]
Somavert	2 386 123,24	12,9911	1 620 468,24	3,4775	465 986,55
Tylko leczenie standardowe	765 655,00	9,5136			

Średnie przeżycie skorygowane o jakość w schemacie z pegwisomantem wynosi 13 QALY, a w scenariuszu bez pegwisomantu jest to 9,5 QALY. Obliczona na tej podstawie różnica w efektywności pomiędzy porównywanymi grupami wynosi 3,5 QALY. Uzyskana wartość parametru ICER wynosząca ok. 466 tys. PLN oznacza koszt, który należy ponieść, aby w związku z wdrożeniem programu terapeutycznego z udziałem pegwisomantu w puli pacjentów leczonych uzyskać jeden dodatkowy rok życia w pełnej jakości, w porównaniu do stosowania tylko leczenia opartego na analogach somatostatyny i agoniście dopaminy.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Tabela 23. Wartości parametrów modelu przyjęte w jednokierunkowej analizie wrażliwości:

Parametr	Wartość
Wiek	45; 57 lat
Odpowiedź na leczenie PEG	64,5%; 88%; trend logarytmiczny i przerwanie w dowolnym momencie leczenia lub po drugim roku
Przerwanie leczenia PEG	10,5%; 17,9%
SMR (odpowiedź na PEG)	1,6; 4,0; 2,36; 3,6
SMR (brak odpowiedzi na PEG)	1; 1,4
Horyzont czasowy	20 lat
Użyteczność (chorzy bez odpowiedzi)	Redukcja wartości dla chorych z odpowiedzią o 0,11; 0,15; 18,5
Użyteczność (chorzy z odpowiedzią)	0,81
Dawkowanie PEG	15,09 mg/dobę; 17,4 mg/dobę
Leczenie standardowe (koszt roczny)	66 770,05 (tylko lanreotyd)
Koszt monitorowania i diagnostyki PEG	W kolejnych latach takie same jak w pierwszym roku; w pierwszym roku obniżone do poziomu z kolejnych lat; ryczałt diagnostyczny jak w programie leczenia SNP;
Koszt monitorowania i diagnostyki leczenia standardowego	Jak w dalszych latach w programie terapeutycznym;
Stopa dyskontowa	5,0%; 5,0%; 0,0% lub 5,0%; 0,0%; 0,0%

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała stabilność analizy podstawowej, dla większości zmienianych parametrów odnotowano niewielkie zmiany parametru ICER. We wszystkich wariantach analizy wrażliwości stosowanie preparatu Somavert, w porównaniu z leczeniem standardowym, jest strategią generującą dodatkową korzyść kliniczną w populacji osób z akromegalią. Największe zmiany (powyżej 15%) odnotowano dla następujących wariantów:

- o SMR=1 (odpowiedź na PEG) i SMR=1,6 (brak odpowiedzi na PEG), zmiana ICER = +28,2%;
- o SMR=1 (odpowiedź na PEG) i SMR=3,6 (brak odpowiedzi na PEG), zmiana ICER = -19,6%;

- o Dawkowanie PEG 17,4 mg/dobę, zmiana ICER = +20,7%;
- o Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%, zmiana ICER = +26,6%;
- o Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%, zmiana ICER = -48,2%;
- o Horyzont czasowy 20 lat, zmiana ICER = +26,8%;

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości

W wariancie pesymistycznym uwzględniono jednocześnie minimalną skuteczność pegwisomantu, mniejszą różnicę użyteczności między chorymi z i bez normalizacji stężenia IGF-1 oraz w modelu przeżycia, dolne wartości z przedziałów ufności dla SMR. W wariancie optymistycznym oceniono z kolei wpływ na wyniki analizy maksymalnej skuteczności leczenia lekiem Somavert, większą różnicę w użyteczności między grupami chorych oraz górne wartości z przedziałów ufności dla zmetaanalizowanych SMR przyjętych dla chorych z i bez normalizacji stężenia IGF-1.

Tabela 24. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności.

Parametr	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Zmiana ICER
Wariant podstawowy	1 620 468,24	3,4775	465 986,55	-
Wariant optymistyczny	1 639 061,32	4,4454	368 709,52	-20,88%
Wariant pesymistyczny	1 463 757,34	2,3505	622 742,97	+33,64%

W wariancie optymistycznym uzyskana wartość parametru ICER wyniosła ok. 368,7 tys. zł. za dodatkowy rok życia w pełnej jakości uzyskany w dożywotnym horyzoncie czasowym, co oznacza jego zmniejszenie o ok. 21% w stosunku do wartości uzyskanej w analizie podstawowej.

Z kolei w wariancie pesymistycznym wartość ICER wzrosła do 622,7 tys. PLN (o 34% w porównaniu do analizy podstawowej) za dodatkowy rok życia w pełnej jakości [QALY].

Źródło: AW-15

6.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono raport złożony wraz z wnioskiem o finansowanie ze środków publicznych, w tym wykonano wyszukiwania własne.

6.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza wpływu na budżet jest zgodna z wytycznymi AOTM. Źródło: AW-38

6.3.2. Wyniki

Cel analizy: oszacowanie prawdopodobnych wydatków płatnika publicznego, w przypadku refundowania preparatu Somavert (pegwisomant) u chorych z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyn nie powodowało normalizacji IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego i trzyletni horyzont czasowy analizy.

W analizie oszacowano wydatki płatnika w przypadku ewentualnego finansowania leczenia pegwisomantem chorych z akromegalią w programie terapeutycznym (scenariusz nowy, w którym pegwisomant zostanie objęty finansowaniem z budżetu płatnika publicznego w ramach programu terapeutycznego leczenia akromegalii u chorych leczonych uprzednio operacyjnie, z zastosowaniem radioterapii oraz analogów

somatostatyny, a mimo to nie uzyskujących normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy) i zestawiono je z sytuacją braku finansowania tego leku ze środków publicznych (scenariusz aktualny, w którym pacjenci z oszacowanej populacji docelowej otrzymują nie w pełni skuteczne leczenie oparte na analogach somatostatyny w skojarzeniu z agonistą dopaminy, dostępnych dla pacjenta po uiszczeniu opłaty ryczałtowej 3,20 PLN za opakowanie). Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się oszacowaniem wielkości populacji docelowej pacjentów kwalifikowanych do leczenia preparatem Somavert.

W analizie nie pokazano kosztów dla chorych, którzy w obu scenariuszach otrzymują leczenie standardowe – w scenariuszu nowym są to chorzy z populacji docelowej, którzy jeszcze nie rozpoczęli leczenia pegwisomantem, oraz chorzy, którzy przegrali udział w programie, np. z powodu działań niepożądanych.

Liczbę chorych na akromegalię w Polsce oszacowano na 1 821 osób, po uwzględnieniu odsetków odpowiedzi na leczenie stosowane przed zastosowaniem pegwisomantu (na podstawie przeglądu literatury i danych sprzedażowych IMS Health), **oszacowana populacja** chorych na akromegalię w Polsce kwalifikujących się do leczenia Somavertem wyniosła **72 osoby** w wariancie podstawowym, 26 w wariancie minimalnym i 101 w wariancie maksymalnym.

Koszty w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zostały przyjęte zgodnie z oszacowaniem wykonanym w analizie ekonomicznej. Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów. Źródło: AW-15

6.3.2.1. Informacje z raportu

Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 25. Ocena wydatków płatnika publicznego

Rok	Scenariusz aktualny [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	Różnica wydatków [PLN]	Różnica wydatków [%]
Wariant podstawowy				
I	3 028 600,00	8 815 300,00	+5 786 700,00	-
II	4 256 400,00	12 288 600,00	+8 032 200,00	+38,80%
III	4 821 700,00	13 866 100,00	+9 044 400,00	+12,60%
Wariant minimalny				
I	1 093 700,00	3 183 300,00	+2 089 600,00	-
II	1 537 000,00	4 437 500,00	+2 900 500,00	+38,81%
III	1 741 200,00	5 007 200,00	+3 266 000,00	+12,60%
Wariant maksymalny				
I	4 248 400,00	12 365 900,00	+8 117 500,00	-
II	5 970 800,00	17 238 100,00	+11 267 300,00	+38,80%
III	6 763 800,00	19 451 100,00	+12 687 300,00	+12,60%

W wariancie podstawowym koszty leczenia chorych z akromegalią, otrzymujących leczenie pegwisomantem w programie terapeutycznym, w pierwszym roku jego funkcjonowania wyniosą **8,8 mln PLN**, w kolejnym roku **12,3 mln PLN**, a w roku trzecim **13,9 mln PLN**. Oszacowana liczba pacjentów, w warunkach braku programu terapeutycznego otrzymywać będzie leczenie standardowe, którego koszty odpowiednio wyniosą 3,0 mln PLN w pierwszym, 4,3 mln PLN w drugim i 4,8 mln PLN w trzecim roku przyjętego horyzontu czasowego. Wzrost wydatków płatnika związany z finansowaniem leku Somavert wyniesie w pierwszych 3 latach **5,8-9,0 mln PLN**.

W wariancie minimalnym koszty leczenia chorych z akromegalią, otrzymujących leczenie pegwisomantem w programie terapeutycznym, w pierwszym roku jego funkcjonowania wyniosą **3,2 mln PLN**, w kolejnym

roku **4,4 mln PLN**, a w roku trzecim **5,0 mln PLN**. Oszacowana liczba pacjentów, w warunkach braku programu terapeutycznego otrzymywać będzie leczenie standardowe, którego koszty odpowiednio wyniosą 1,1 mln PLN w pierwszym, 1,5 mln PLN w drugim i 1,7 mln PLN w trzecim roku przyjętego horyzontu czasowego. Wzrost wydatków płatnika związany z finansowaniem leku Somavert wyniesie w pierwszych 3 latach **2,1-3,3 mln PLN**.

W wariancie maksymalnym koszty leczenia chorych z akromegalią, otrzymujących leczenie pegwisomantem w programie terapeutycznym, w pierwszym roku jego funkcjonowania wyniosą **12,4 mln PLN**, w kolejnym roku **17,2 mln PLN**, a w roku trzecim **19,5 mln PLN**. Oszacowana liczba pacjentów, w warunkach braku programu terapeutycznego otrzymywać będzie leczenie standardowe, którego koszty odpowiednio wyniosą 4,2 mln PLN w pierwszym, 6,0 mln PLN w drugim i 6,8 mln PLN w trzecim roku przyjętego horyzontu czasowego. Wzrost wydatków płatnika związany z finansowaniem leku Somavert wyniesie w pierwszych 3 latach **8,1-12,7 mln PLN**. *Źródło: AW-15*

6.3.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

„Wprowadzenie finansowania preparatu Somavert® ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd., gdyż do tej pory część populacji kwalifikującej się do leczenia pegwisomantem, otrzymywała ten rodzaj leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady leczenia akromegalii zdefiniowane w opisie programu terapeutycznego.”

„Preparat Somavert stanowi jedyną opcję terapeutyczną, która może okazać się skuteczna w docelowej populacji chorych z akromegalią. Uruchomienie programu terapeutycznego leczenia chorych z akromegalią, u których dostępne leczenie standardowe jest nieskuteczne spowoduje wygenerowanie w tej grupie korzyści istotnych zarówno z punktu widzenia jednostki, jak i całego społeczeństwa, nieosiągalnych w inny sposób. Biorąc pod uwagę przewidywaną wielkość populacji docelowej chorych kwalifikujących się do objęcia leczeniem preparatem Somavert, w przypadku finansowania tego leku w ramach programu terapeutycznego spodziewane jest uzyskanie widocznej korzyści zdrowotnej w wąskiej grupie chorych, a więc przy stosunkowo niewielkich dodatkowych nakładach płatnika publicznego.

Brak jest dowodów, by systemowe finansowanie preparatu Somavert® mogło wpłynąć na koszty lub wyniki dotyczące innych osób. Dostęp tej technologii medycznej dla pacjentów byłby ułatwiony ze względu na pełne finansowanie jej ze środków publicznych oraz jasno określone kryteria włączenia do programu terapeutycznego.

Decyzja dotycząca finansowania preparatu Somavert® ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.” *Źródło: AW-15*

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

„Leczenie antagonistą receptora hormonu wzrostu (pegwisomant) jest stosowane jako jedna z możliwych terapii w wielu krajach, w tym także sąsiednich, w uzasadnionych przypadkach u chorych na akromegalię, u których leczeniem operacyjnym czy analogami somatostatyny nie uzyskano normalizacji wydzielania GH i IGF-1. Dodatkową korzyścią stosowania leku jest poprawa gospodarki węglowodanowej i wyrównania cukrzycy. Wówczas znajduje uzasadnienie finansowanie tej terapii (technologii) ze środków publicznych. Liczne dane z piśmiennictwa i nieliczne krajowe obserwacje potwierdzają skuteczność takiej terapii.”
Źródło: AW-11

„Uzasadnione byłoby finansowanie leczenia ze środków NFZ **tylko** tych chorych, u których:

1. Brak poprawy po leczeniu analogami SS, kabergoliną oraz leczeniu operacyjnym.
2. Występuje wznova po leczeniu operacyjnym ze stwierdzoną jej opornością na ww. leczenie farmakologiczne, a jednocześnie gdy warunki anatomiczne uniemożliwiają reoperację i doszczętne usunięcie guza.
3. Występuje nietolerancja lub poważne działanie uboczne podczas stosowania analogów SS i agonistów DA.

Finansowanie leczenia ze środków publicznych powinno być zarezerwowane tylko dla wybranych, trudnych przypadków, należałoby ustalić kryteria i sposób kwalifikacji chorych.” *Źródło: AW-12*

„Somavert (pegwisomant) powinien być stosowany tylko w wybranych, uzasadnionych przypadkach akromegalii nie poddających się leczeniu samymi analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu”.
Źródło: AW-13

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej

Skuteczność kliniczna

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono 1 podwójnie zaślepienie badanie RCT, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania trzech różnych dawek pegwisomantu – 10, 15 oraz 20 mg, podawanych raz dziennie, w porównaniu z placebo (Trainer 2000) oraz jego przedłużenie (Lely 2001) i 19 badań obserwacyjnych o niskiej jakości, w większości bez grupy kontrolnej, które różniły się metodologią i kryteriami włączenia pacjentów. W badaniu Trainer 2000 warunkiem włączenia nie była oporność na analogi somatostatyny. Badania uwzględniające populację osób nieskutecznie leczonych analogami somatostatyny to próby kliniczne bez randomizacji (rejstry i badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej). Wśród odnalezionych badań obserwacyjnych tylko w jednym zastosowano grupę kontrolną w postaci chorych kontynuujących leczenie analogami somatostatyny (Zgliczyński 2007), charakteryzowało się ono małą liczebnością obserwowanej populacji (n=10).

- **Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy**

Szansa wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy (Trainer 2000) była prawie 6-krotnie, 28-krotnie i 43-krotnie wyższa w grupie pegwisomantu u pacjentów stosujących odpowiednio 10, 15, 20mg pegwisomantu w porównaniu do grupy placebo w 12-tygodniowym okresie obserwacji, zaś wynik jest znamieny statystycznie. Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami na korzyść pegwisomantu w porównaniu z placebo odnotowano także w odniesieniu do normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy ogółem. W rocznym przedłużeniu badania Trainer (Lely 2001) normalizacja stężenia IGF-1 wystąpiła u 97%

pacjentów, w badaniach Drake 2001 i Herman-Bonert 2000 u 100% pacjentów po 1 roku i 2 latach obserwacji. W przypadku pozostałych badań odsetek osób z normalizacją stężenia IGF-1 w surowicy wyniósł po 1 roku leczenia od 62-75% pacjentów, po 2 i 3 latach odpowiednio 75% i 79%.

- **Zmiana stężenia IGF-1 w surowicy**

We wszystkich trzech grupach pacjentów w badaniu Trainer 2000 odnotowano znamienne statystycznie redukcję stężenia IGF-1 po 3 miesiącach leczenia. Również różnice pomiędzy dawkami były znamienne statystycznie: 10 mg vs 15 mg, $p = 0,005$; 10 mg vs 20 mg, $p < 0,001$ i 15 mg vs 20 mg, $p = 0,02$. Znamienne statystycznie redukcję stężenia IGF-1 po terapii pegwisomantem w porównaniu do wartości początkowych odnotowano także w większości pozostałych badań o dłuższym okresie obserwacji i niższej jakości, w przypadku 6 badań nie podano informacji na temat istotności statystycznej wyników.

- **Stężenie GH w surowicy**

Różnice znamienne statystycznie na korzyść pegwisomantu w porównaniu do placebo odnotowano w badaniu Trainer 2000 po 3 miesiącach leczenia dla dawki 15 i 20 mg ($p < 0,001$), różnica pomiędzy placebo i dawką 10 mg była nieistotna statystycznie. Również w przedłużeniu Trainer 2000 (Lely 2001) po 6, 12 i 18 miesięcy terapii pegwisomantem zaobserwowano istotne zmiany stężenia hormonu wzrostu w surowicy względem wartości wyjściowej ($p < 0,05$). W przypadku pozostałych 2 badań obserwacyjnych znamienne statystycznie różnice zaobserwowano po 1 tyg. obserwacji ($p = 0,043$) a także po półrocznym i rocznym okresie terapii ($p = 0,03$).

- **Objętość gruczolaka przysadki**

Nie odnotowano zmian istotnych statystycznie po zastosowaniu pegwisomantu w porównaniu do placebo odnośnie wielkości guza po 3 miesiącach leczenia (Trainer 2000). Zmian znamienych statystycznie nie odnotowano również w badaniach Lely 2001, Buhk 2009 i Buchfelder 2009 po odpowiednio 1 roku, 2 latach i niecałych 2 latach leczenia. Z kolei w publikacji Colao 2006 u 4 (28,6%) pacjentów odnotowano istotną statystycznie redukcję wielkości guza o od 30,8% do 46,5% wielkości wyjściowej, natomiast u 2 pacjentów (14,3%) zaobserwowano znamienne statystycznie wzrost objętości guza (o 39% i o 41%) po roku terapii. U pozostałych 8 pacjentów (57,1%) nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w wielkości nowotworu. W badaniu Trainer 2009 zmianę w rozmiarze gruczolaka zaobserwowano u 70 pacjentów (8,8%), z czego u 31 gruczolak się zmniejszył, u 22 osób zaobserwowano wzrost, dodatkowo u dwóch kolejnych osób wzrost guza nastąpił przed podaniem pegwisomantu. U pozostałych osób nie potwierdzono wzrostu guza, pomimo takiego podejrzenia przez badającego, lub też otrzymano sprzeczne wyniki badań.

- **Jakość życia**

W badaniu Trainer 2000 dla wszystkich stosowanych dawek pegwisomantu istotne statystycznie redukcje liczby punktów w porównaniu do placebo obserwowano dla całkowitego wyniku kwestionariusza SSSA oraz podskali oceniającej zmęczenie po 3 miesiącach leczenia. W przypadku podskali oceniającej stopień opuchlizny tkanek miękkich oraz podskali oceniającej nadmierną potliwość znamienne statystycznie redukcję liczby punktów w skalach w porównaniu do placebo odnotowano dla pegwisomantu w dawce 15 i 20 mg. Z kolei w badaniu Colao 2006 nie zaobserwowano istotnych zmian w odniesieniu do ocenianych podskali kwestionariusza SSSA po 1 roku terapii. W pozostałych dwóch badaniach, w których do oceny jakości życia użyto kwestionariusza PASQ – Schreiber 2007 (okres obserwacji 6 miesięcy) i Sievers 2010 (okres obserwacji ~ 1 rok), istotną poprawę zaobserwowano dla wyniku podskali oceniającej opuchliznę tkanek miękkich oraz punktacji ogólnej. Dodatkowo w publikacji Schreiber 2007 znamienne statystycznie redukcję punktacji zaobserwowano dla podskali oceniającej ból głowy, ból stawów oraz ogólne warunki fizyczne, a w publikacji Sievers 2010 dla podskali dotyczącej parestezji i osiągniętego stanu zdrowia. W przypadku pozostałych podskal nie odnotowano różnic znamienych statystycznie względem wartości wyjściowych.

- **Rozmiar pierścionka**

W porównaniu z placebo (Trainer 2000), różnice obserwowane dla leku w dawce 10 mg okazały się nieistotne statystycznie po 3 miesiącach leczenia ($p = 0,16$), natomiast w przypadku wyższych dawek – 15 oraz 20 mg obserwowano znamienne statystycznie zmniejszenie opuchlizny rąk, ocenione w kontekście rozmiaru pierścionka ($p = 0,001$ oraz $p < 0,001$, odpowiednio dla obu dawek vs placebo). W badaniu Colao 2006 po roku terapii nie zaobserwowano różnic znamienych statystycznie po zastosowaniu pegwisomantu w odniesieniu do pomiaru wyjściowego.

- **Metabolizm glukozy**

W badaniu Trainer 2000 nie podano danych na temat metabolizmu glukozy. W publikacjach Lely 2001 (okres obserwacji 6, 12 i 18 miesięcy) i Zgliczyński 2007 (okres obserwacji 3 miesiące) nie zaobserwowano istotnych zmian stężenia hemoglobiny glikowanej. W badaniach prezentujących dane dla populacji ITT istotny spadek stężenia hemoglobiny glikowanej w 12-miesięcznym okresie obserwacji odnotowano w badaniu De Marinis 2007 ($p=0,02$) oraz w analizie długoterminowej Berg 2010 ($p=0,02$); natomiast w publikacji Schreiber 2007 redukcja osiągnęła znamienność w podgrupie pacjentów chorych na cukrzycę po 6 i 12 miesiącach terapii ($p<0,05$ i $p<0,01$). W 2 pozostałych publikacjach, odnotowano istotną redukcję tego parametru po 18 i 6 miesiącach obserwacji (Marazuela 2009 i Strasburger 2007).

Bezpieczeństwo

W badaniu RCT Trainer 2000 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem pegwisomantu i placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących punktów końcowych po 3-miesięcznym okresie obserwacji: zakażenia górnych dróg oddechowych, poważne działania niepożądane, reakcje w miejscu iniekcji, ogólne dolegliwości bólowe, ból głowy, wzdęcia, biegunka, nudności. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podawanymi w pozostałych badaniach obserwacyjnych były: zakażenia górnych dróg oddechowych (25%), objawy grypopodobne (21%), przypadkowe zranienie (16%), ogólne dolegliwości bólowe (16%), hipercholesterolemia (14%), ból pleców (14%), ból stawów (12%), działania niepożądane związane z leczeniem (13%), zapalenie zatok (11%). Średni ważony odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych wyniósł 12%, natomiast zgon wystąpił u 1,3% pacjentów. W przedłużeniu badania RCT (Lely 2001) utrata pacjentów z badania ogółem wyniosła 27% po 18 miesiącach leczenia, podobny odsetek zaobserwowano w badaniu Buhk 2010 po 24 miesiącach leczenia. Z kolei poważne działania niepożądane wystąpiły u 50% pacjentów po średnio 15 miesiącach leczenia (Strasburger 2007). W badaniach obserwowano także przeciwciała przeciwko GH u 10-17% pacjentów po 3 i 18 miesiącach leczenia pegwisomantem oraz nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby u kilku - kilkunastu procent pacjentów.

Analiza ekonomiczna

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

Średni koszt pegwisomantu przypadający na jednego pacjenta z akromegalią wynosi 2,26 mln PLN po zdyskontowaniu w dożywotnym horyzoncie czasowym. Wydatki ponoszone na leki standardowe w obu porównywanych scenariuszach (bez i z pegwisomantem) wynoszą 110,3 tys. PLN i 758,1 tys. PLN. Koszty przypadające na jednego chorego, związane z monitorowaniem leczenia i badaniami diagnostycznymi wynoszą 17,9 tys. PLN w przypadku programu terapeutycznego z pegwisomantem i 10,3 tys. PLN w przypadku tylko leczenia standardowego. Koszt leczenia jednego pacjenta w dożywotnym horyzoncie czasowym przy pomocy Somavertu w skojarzeniu z analogami somatostatyny jest droższy w porównaniu do leczenia standardowego o 1,62 mln PLN.

Wyniki analizy kosztów-efektywności

Uzyskana wartość parametru ICER wyniosła 597 tys. PLN za dodatkowy rok życia uzyskany u chorych z akromegalią, u których dostępne leczenie standardowe nie pozwoli na uzyskanie kontroli choroby.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Średnie przeżycie skorygowane o jakość w schemacie z pegwisomantem wynosi 13 QALY, a w scenariuszu bez pegwisomantu jest to 9,5 QALY. Obliczona na tej podstawie różnica w efektywności pomiędzy porównywanymi grupami wynosi 3,5 QALY. Uzyskana wartość parametru ICER wynosząca ok. 466 tys. PLN oznacza koszt, który należy ponieść, aby w związku z wdrożeniem programu terapeutycznego z udziałem pegwisomantu w puli pacjentów leczonych uzyskać jeden dodatkowy rok życia w pełnej jakości, w porównaniu do stosowania tylko leczenia opartego na analogach somatostatyny i agoniście dopaminy.

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości

W wariancie optymistycznym uzyskana wartość parametru ICER wyniosła ok. 368,7 tys. zł. za dodatkowy rok życia w pełnej jakości uzyskany w dożywotnym horyzoncie czasowym, co oznacza jego zmniejszenie o ok. 21% w stosunku do wartości uzyskanej w analizie podstawowej. Z kolei w wariancie pesymistycznym wartość ICER wzrosła do 622,7 tys. PLN (o 34% w porównaniu do analizy podstawowej) za dodatkowy rok życia w pełnej jakości [QALY].

Analiza wpływu na budżet

W wariancie podstawowym koszty leczenia chorych z akromegalią, otrzymujących leczenie pegwisomantem w programie terapeutycznym, w pierwszym roku jego funkcjonowania wyniosą 8,8 mln PLN, w kolejnym roku 12,3 mln PLN, a w roku trzecim 13,9 mln PLN. Koszty leczenia standardowego (brak programu terapeutycznego) wyniosą odpowiednio 3,0 mln PLN w pierwszym, 4,3 mln PLN w drugim i 4,8 mln PLN w trzecim roku przyjętego horyzontu czasowego. Wzrost wydatków płatnika związany z finansowaniem leku Somavert wyniesie w pierwszych 3 latach 5,8-9,0 mln PLN.

W wariancie minimalnym koszty leczenia chorych z akromegalią, otrzymujących leczenie pegwisomantem w programie terapeutycznym, w pierwszym roku jego funkcjonowania wyniosą 3,2 mln PLN, w kolejnym roku 4,4 mln PLN, a w roku trzecim 5,0 mln PLN. Koszty leczenia standardowego wyniosą odpowiednio 1,1 mln PLN w pierwszym, 1,5 mln PLN w drugim i 1,7 mln PLN w trzecim roku przyjętego horyzontu czasowego. Wzrost wydatków płatnika związany z finansowaniem leku Somavert wyniesie w pierwszych 3 latach 2,1-3,3 mln PLN.

W wariancie maksymalnym koszty leczenia chorych z akromegalią, otrzymujących leczenie pegwisomantem w programie terapeutycznym, w pierwszym roku jego funkcjonowania wyniosą 12,4 mln PLN, w kolejnym roku 17,2 mln PLN, a w roku trzecim 19,5 mln PLN. Koszty leczenia standardowego wyniosą odpowiednio 4,2 mln PLN w pierwszym, 6,0 mln PLN w drugim i 6,8 mln PLN w trzecim roku przyjętego horyzontu czasowego. Wzrost wydatków płatnika związany z finansowaniem leku Somavert wyniesie w pierwszych 3 latach 8,1-12,7 mln PLN.

8. Załączniki

AW-1. Zlecenie MZ z dnia 19.04.2010r. (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10) dot. przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM odnośnie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego (jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej): leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert® (pegwisomant).

AW-3. Pismo MZ (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-363/GB/11) do AOTM z dnia 5.01.2011r. - w odpowiedzi na pismo znak AOTM/4666/OT/073/397/10/AM.

AW-4. Charakterystyka produktu Leczniczego Somavert.

AW-5. Szczeklik A. (red.), Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010, Medycyna Praktyczna.

AW-6. Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Przygotowanie analogami somatostatyny do leczenia operacyjnego akromegalii, M. Bolanowski, E. Bar-Andziak, B. Kos-Kudła, B. Krzyżanowska-Świniarska, A. Lewiński, E. Łomna-Bogdanov, A. Milewicz, J. Sowiński, W. Zgliczyński, Endokrynol. Pol 2007.

AW-7. R. Krysiak, B. Okopień, B. Marek, Postępy w leczeniu akromegalii, Pol. Merk. Lek., 2008, XXIV, 139, 59.

AW-8. W. Zgliczyński, P. Zdunowski, Pegvisomant - antagonist receptoru hormonu wzrostu, Endokrynol Pol 2007; 58 (5): 408–416.

AW-9. Aart-Jan van der Lely The medical treatment of acromegaly, Pol J Endocrinol 2007; 58 (4): 361–363.

AW-10. Management of acromegaly, V. Vasilev, A. Daly, S. Zacharieva, A. Beckers, F1000 Medicine Reports 2010, 2:54 (doi:10.3410/M2-54).

AW-14. K. Maliszewska, A. Krętowski, Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w akromegalii, Przegląd Kardiometaboliczny 2009; 4, 2: 90–93.

AW-15. [redacted], „Somavert® (pegwisomant) u chorych z akromegalią, u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1”, Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, [redacted] 2010.

AW-16. Committee for Orphan Medicinal Products, Public Summary of positive opinion for orphan designation of pegvisomant for the treatment of acromegaly, 29 November 2005.

AW-17. Endokrynologia - postępy 2009, A. Lewiński, Medycyna Praktyczna: Endokrynologia 2009/2010 Postępy i wytyczne.

AW-18. Guidelines for Acromegaly Management: An Update, S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A. B. Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M. L. Vance, K. Ho and A. Giustina, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009 94:1509-1517.

AW-19. French consensus on the management of acromegaly, Annales d'Endocrinologie 70 (2009) 92–106.

AW-20. Drug treatment of pituitary tumours, Ee Mun Lim, Aust Prescr 2009;32:19–21.

AW-21. The use of pegvisomant in the management of acromegaly, Regional Drug and Therapeutics Centre, NHS, styczeń 2006.

-
- AW-22. American Association of Clinical Endocrinologists, Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly, Endocrine Practice Vol 10 No. 3 May/June 2004 213.
- AW-23. The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC), Pegvisomant (Somavert), sierpień 2006.
- AW-24. Scottish Medicines Consortium Re-submission, Pegvisomant 10mg, 15mg, 20mg powder and solvent for injection (Somavert), 5 maj 2006.
- AW-25. Scottish Medicines Consortium, Pegvisomant 10mg, 15mg, 20mg powder and solvent for injection (Somavert), 4 marzec 2005.NFZ
- AW-26. Pismo NFZ do AOTM z dnia 04.02.2011r. dotyczące liczby pacjentów i kosztów refundacji leków w akromegalii (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2011/079/0037/W/02277/ALA).
- AW-27. Rekomendacja HAS, styczeń 2004, Somavert 10, 15, 20 mg.
- AW-28. Rekomendacja INAMI, Styczeń 2004, wrzesień 2006 15 i 20 mg; czerwiec 2003, wrzesień 2006, 10mg; Styczeń 2004, 20 mg.
- AW-29. Refundacja Czechy.
- AW-30. Refundacja Dania.
- AW-31. Refundacja Finlandia.
- AW-32. Refundacja Francja.
- AW-33. Refundacja Słowacja.
- AW-34. Refundacja Szwecja.
- AW-35. Refundacja Szwajcaria.
- AW-36. Refundacja Belgia.
- AW-37. ██████████, „Somavert® (pegwisomant) u chorych z akromegalią, u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1”, Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, Wersja 1.0, ██████████ 2010.
- AW-38. Zgodność z wytycznymi Somavert.
- AW-39. Health Canada, Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 18, Issue 4, Październik 2008.
- AW-40. Health_Canada, Risk of liver problem with the use of Somavert (pegvisomant) in combination with a somatostatin analogue for the treatment of acromegaly.
- AW-41. Pegvisomant a last resort in acromegaly, Rev Prescrire July-August 2004; 24 (252): 491-1/491-4.