



Rekomendacja nr 4/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 lutego 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert (pegwisomant)”

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej (rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert (pegwisomant)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert (pegwisomant)” zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej.¹

Pegwisomant, posiadający w akromegalii status leku sierocego, jest stosowany w III-IV linii leczenia w przypadku oporności na inne terapie. W najnowszych wytycznych klinicznych Endocrine Society, Acromegaly Consensus Group¹, zakwalifikowany został do IV linii leczenia ze słabymi rekomendacjami co do skuteczności. Nie działa przyczynowo, a jedynie hamuje objawy choroby. Jest terapią kosztowo nieefektywną.¹

Stosowanie preparatu pegwisomant w leczeniu akromegalii u pacjentów, u których poprzednie metody leczenia nie przyniosły oczekiwanych rezultatów, wiąże się z niewspółmiernie wysokimi kosztami, w stosunku do nieznaczących i niepewnych efektów leczenia. Efektywność leczenia w materiałach² dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny nie została w wykazana w sposób dostatecznie wiarygodny. Wnioski wyciągane są w oparciu o jedno, niewielkie badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, o krótkim okresie obserwacji oraz w oparciu o badania bez randomizacji, które przedstawiają dowody o niskiej wiarygodności.

Zaobserwowanym efektem farmakoterapii jest jedynie obniżenie poziomu IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu typu pierwszego) oraz zmniejszenie nasilenia objawów choroby. Samo uzyskanie wyrównania tego parametru biochemicznego nie jest równoznaczne z uzyskaniem poprawy samopoczucia pacjenta. Należy mieć na uwadze, iż jest to jedynie leczenie objawowe. Terapia z wykorzystaniem preparatu pegwisomant nie zmniejsza rozmiarów guza i nie prowadzi do pełnego wyleczenia.^{1,4}

Pegwisomant jest innowacyjny w swoim mechanizmie farmakodynamicznym. Został zakwalifikowany jako lek sierocy⁴ i jest zrozumiałe, że nie można oczekiwać efektywności kosztowej prowadzonej nim terapii. Nie mniej, nie jest on na tyle klinicznie efektywny, by stanowić istotny przełom w terapii



i uzasadnić wysokie koszty jego stosowania. W związku z tym finansowanie tej technologii medycznej nie jest zasadne.

Problem zdrowotny

Akromegalia to powiększenie twarzoczaszki, 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).

Gruczolaki przysadki wywodzące się z komórek somatotropowych są główną przyczyną nadmiernego wydzielania hormonu wzrostu (ang. human Growth Hormon - 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 też i inne objawy, jak pogrubienie skóry, osłabienie mięśni, nadmierne pocenie się, zmiany zwyrodnieniowo-zniekształcające układu ruchu, zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia miesiączkowania u kobiet, a impotencja u mężczyzn.^{5,6,7,8}

Choroba jest związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, występowania 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.^{5,6,7,8}

Źle kontrolowana akromegalia prowadzi do obniżenia jakości życia, przewlekłego cierpienia, przewlekłej choroby, niezdolności do pracy oraz przedwczesnego zgonu.⁹

W akromegalii częstym zjawiskiem jest insulinooporność prowadząca do upośledzonej tolerancji glukozy (jest jednym z głównych czynników wpływających na progresję chorób sercowo-naczyniowych w akromegalii) oraz cukrzyca typu 2 związana z występowaniem nadmiaru hormonu wzrostu 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.¹⁰

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%).¹⁰

Zdaniem jednego z ekspertów klinicznych¹¹ „leczenie przynosi subiektywną poprawę, co przekłada się na zmniejszenie przewlekłego cierpienia i poprawę jakości życia. Brak jest pewnych dowodów o wpływie choroby na ryzyko przedwczesnego zgonu. Wcześniejsze obserwacje kliniczne wskazywały na zmniejszenie ryzyka zgonu związane z obniżeniem / normalizacją stężeń hGH podczas / po leczeniu.”¹¹

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne opracowało konsensus zatytułowany „Przygotowanie analogami somatostatyny do leczenia operacyjnego akromegalii”, w którym rekomenduje leczenie chirurgiczne polegające na wycięciu guza w leczeniu akromegalii wywołanej przez gruczolaka przysadki mózgowej. PTE rekomenduje stosowanie przed zabiegiem operacyjnym analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu w celu normalizacji poziomu lub możliwie maksymalnego obniżenia stężeń GH i IGF-1. PTE uważa, że osiągnięcie pożądanego poziomu 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 sródennego, co ma znaczenie przy intubacji chorych i w opiece okołoperacyjnej.⁶

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.⁶

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 ostrożnie. Zwłaszcza, że wyniki uzyskane w tych badaniach były nieistotne statystycznie.⁶

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna przyjmuje, że 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.^{5,10,12}

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.^{5,10,12}

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.^{5,10,12}

Leczeniem zachowawczym z wyboru jest zastosowanie analogów somatostatyny zarówno w terapii pierwszego wyboru, jak i u chorych operowanych. 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.^{5,10,12}

Jeśli podawanie analogu somatostatyny w monoterapii nie przynosi zadowalającej 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.^{5,10,12}

U chorych, u których pomimo stosowania farmakoterapii cechy akromegalii nadal występują, należy rozważyć: radioterapię, leczenie radiochirurgiczne lub ponowny zabieg operacyjny. Jako ostatnią linię leczenia wskazuje się zastosowanie pegwisomantu.^{5,10,12}

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.^{5,10,12}

W Polsce na akromegalię choruje ok. 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-1). Główną przyczyną zgonów w akromegalii są zdarzenia sercowo-naczyniowe (60%), następnie choroby układu oddechowego (25%) i nowotwory (15%).^{5,10,12}

Opis wnioskowanego świadczenia

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-1) w surowicy, jak również innych powstających w wyniku stymulacji hormonalnej białek takich, jak wolne IGF-1, wrażliwa na działanie kwasu podjednostka IGF-1 (ALS) i białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 3 (IGFBP-3).^{6,7,8,13}

Guzy przysadki wydzielające hormon wzrostu mogą czasem rozrastać się wywołując poważne powikłania (np. ograniczenie pola widzenia). Leczenie preparatem pegwisomant nie zmniejsza rozmiarów guza. Wszyscy pacjenci z guzem przysadki powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą w czasie leczenia, aby zaobserwować ewentualny rozrost guza.^{6,7,8,13}

Pegwisomant jest silnym antagonistą receptora hormonu wzrostu. Stosowanie preparatu pegwisomant może spowodować objawy niedoboru hormonu wzrostu, mimo że obserwowane stężenia hormonu wzrostu będą podwyższone. Należy monitorować stężenia IGF-1 w surowicy i utrzymywać je w zakresie odpowiednim do wieku poprzez dostosowanie dawek leku.^{6,7,8,13}

Badanie, w którym stosowano pegwisomant u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi, wykazało zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii w tej grupie pacjentów.^{6,7,8,13}

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 rozmiary guza przysadki i wydzielanie GH - przyczynę akromegalii.^{6,7,8,13}

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-1. Ponadto analog somatostatyny, obniżając stężenie insuliny w żyły 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.^{6,7,8,13}

Terapia produktem powinna być rozpoczęta pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu akromegalii. W zależności od schematu dawkowania preparatu, dostępne są dawki: 10 mg, 15 mg i 20 mg. Początkową, nasycającą dawkę – 80 mg pegwisomantu należy podać podskórnie pod nadzorem lekarza. Następnie 10 mg produktu pegwisomant, 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-1 w surowicy. Należy mierzyć stężenia IGF-1 w surowicy, co 4 do 6 tygodni i odpowiednio zwiększać dawkę o 5 mg/dobę tak, aby utrzymywać stężenia IGF-1 w zakresie właściwym dla wieku i uzyskać optymalną odpowiedź terapeutyczną.^{3,4}

Maksymalna dawka wynosi 30 mg/dobę.^{3,4}

Farmakokinetyka pegwisomantu jest podobna u zdrowych ochotników i u pacjentów z akromegalią, zaobserwowano jednak, że pacjenci z wyższą masą ciała mają wyższy ogólny klirens pegwisomantu względem pacjentów o niższej masie, i mogą wymagać większych dawek pegwisomantu.^{3,4}

Modyfikacja dawki u osób w podeszłym wieku nie jest wymagana, brak danych dotyczących stosowania u dzieci. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania preparatu pegwisomant u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.^{3,4}

Wskazaniem do stosowania pegwisomantu jest 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-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.³

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy leczenia akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert.⁴ Według informacji uzyskanych ze zlecenia MZ preparat pegwisomant jest finansowany w Polsce ze środków publicznych, w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.⁴

Według danych NFZ z dnia 4 lutego 2011r., w 2009 r. i pierwszej połowie 2010 r. łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem E22.0 (akromegalia i gigantyzm przysadkowy) wyniosła odpowiednio: 1 352 i 1 328 pacjentów.⁴

Efektywność kliniczna

Efektywność kliniczna została oceniona na podstawie danych, przedstawionych w Raporcie AOTM⁴ ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Celem wykonania raportu było przedstawienie informacji na temat efektywności klinicznej preparatu pegwisomant, w leczeniu akromegalii. Problem kliniczny stanowiło leczenie pacjentów, u których uprzednio stosowano procedury chirurgiczne, radioterapię oraz inne formy farmakoterapii, a mimo to nie uzyskujących normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy lub nie tolerowali oni takiej terapii.⁴

W analizowanej technologii medycznej, interwencją jest opiniowany produkt leczniczy, populację stanowią pacjenci, którzy nie odpowiedzieli pozytywnie na uprzednio zastosowane metody leczenia. Jako komparator przyjęto stosowanie placebo lub brak leczenia. Uzasadnia się ten sposób postępowania analitycznego faktem, iż rozważamy stosowanie produktu pegwisomant w przypadku niepowodzenia leczenia z użyciem innych, tańszych, ogólnie dostępnych metod.⁴

Najbardziej wiarygodne wnioski, na temat skuteczności preparatu pegwisomant można wyciągnąć na podstawie wyników jedyne go odnalezionego randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną. Jego wyniki zostały opisane w dwóch artykułach (Trainer 2000, Lely 2001) i kolejno przytoczone w materiałach producenta oraz raporcie AOTM.^{2,4}

Badanie, którego wyniki zostaną poniżej przedstawione, jest poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją (klasyfikacja badania w skali AOTM IIA), obejmującą 112 pacjentów, przyjmujących pegwisomant w dawce 10 mg (26 pacjentów), 15 mg (26 pacjentów) lub 20 mg (28 pacjentów). Każdy z pacjentów otrzymał również przy pierwszym podaniu leku, dawkę wysycającą, stanowiącą 80 mg pegwisomantu. Grupa kontrolna przyjmowała placebo (32 pacjentów, z czego w końcowej analizie uwzględniono 31 osób), zaś okres obserwacji był relatywnie krótki i wyniósł 12 tygodni. Należy zaznaczyć, że kryterium włączenia do badania nie była oporność na analogi somatostatyn, co oznacza, że populacja badana może nie w pełni odpowiadać populacji, której

dotyczy zarejestrowane wskazanie produktu leczniczego pegwisomant oraz analizowany problem decyzyjny. Pacjenci włączani do badania byli uprzednio leczeni z wykorzystaniem zabiegów chirurgicznych, zabiegów chirurgicznych i radioterapii, wyłącznie radioterapii, farmakoterapii lub nie stosowano u nich żadnego leczenia. Kryterium wyłączenia było stosowanie analogów somatostatyny w okresie 12 tygodni przed rozpoczęciem badania. Wdrożenie leczenia w grupie badanej było poprzedzone zaprzestaniem stosowania farmakoterapii (analogi somatostatyny lub agoniści dopaminy), po którym odnotowano wzrost poziomu IGF-1, powyżej normy dla poszczególnego pacjenta. Poziomem IGF-1, przy którym rozpoczynano stosowanie badanego produktu leczniczego, było osiągnięcie poziomu IGF-1 w surowicy, wynoszącego przynajmniej 130% normy. Można w związku z tym przyjąć, iż każdy z pacjentów przeszedł okres *wash-out* i obserwowane efekty kliniczne, z dużym prawdopodobieństwem, były skutkiem wyłącznie stosowanej interwencji lub placebo. Dwunasto tygodniowy okres obserwacji był dostatecznie długi, by zaobserwować wpływ stosowania badanego produktu leczniczego na poziom i normalizację IGF-1, lecz zbyt krótki by dostarczyć wiarygodnych informacji na temat wpływu na jakość życia oraz śmiertelność pacjentów z akromegalią. Nieliczna grupa uczestników badania oraz czas obserwacji, nie pozwalają też odnieść się (na podstawie wyników badania) do bezpieczeństwa stosowania produktu pegwisomant. Zdarzenia, które mogą występować bardzo rzadko, lub w perspektywie roku bądź kilku lat od rozpoczęcia terapii, z dużym prawdopodobieństwem, nie zostały odnotowane.^{14,15}

Zaobserwowano znamiennej statystycznie wpływ stosowania pegwisomantu na normalizację poziomu IGF-1 w surowicy, w odniesieniu do odpowiednich norm dla płci i wieku. Raport AOTM⁴ oparty na materiałach² dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny oraz analizy² wykonane na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego porównują efektywność kliniczną i ekonomiczną leczenia akromegalii pegwisomantem z rzeczywistą praktyką kliniczną, przy czym jako wskaźnik stosują iloraz szans. Jest to dopuszczalny tok analityczny, jednakże Prezes uważa, że nie jest on w pełni czytelny. Ze względu na prospektywny charakter badania, oraz niewielką liczebność grup badanych oraz grupy kontrolnej, czytelniejsze jest przedstawienie wyników w postaci względnej korzyści, które to przeliczenie w oparciu o materiały źródłowe^{4, 16, 17} analiz dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny zostało wykonane przez analityków Biura Prezesa i zaprezentowane poniżej.

Względna korzyść (RB, *relative benefit*), polegająca na unormowaniu poziomu IGF-1 w dwunastym tygodniu badania, z zastosowaniem dawki 10 mg pegwisomantu wyniosła 3,97 (95%CI: 1,22; 12,94). Parametr NNT (number needed to treat) wyniósł 3 (95%CI: 2; 13). Różnica była znamiennej statystycznie ($p < 0,05$). Względna korzyść, polegająca na unormowaniu poziomu IGF-1 w dwunastym tygodniu badania, z zastosowaniem dawki 15 mg pegwisomantu wyniosła 7,15 (95%CI: 2,37; 21,61). Parametr NNT wyniósł 2 (95%CI: 1; 3). Różnica była znamiennej statystycznie ($p < 0,05$). Względna korzyść, polegająca na unormowaniu poziomu IGF-1 w dwunastym tygodniu badania z zastosowaniem dawki 20 mg pegwisomantu wyniosła 8,48 (95%CI: 2,86; 25,23). Parametr NNT wyniósł 1 (95%CI: 1; 2).

Oceniano również jakość życia pacjentów biorących udział w badaniu. W tym przypadku, zastosowano specyficzny dla pacjentów z akromegalią kwestionariusz Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly. Składa się on z pięciu domen, obejmujących typowe objawy (opuchlizna tkanek miękkich, bóle stawów, bóle głowy, nadmierna potliwość, zmęczenie). Należy zaznaczyć, iż oznaczano efekty leczenia (zmniejszenie nasilenia objawów), nie zaś użyteczność danego stanu zdrowia, w jakim znaleźli się uczestnicy badania. Wysokość wyniku świadczy o stopniu dokuczliwości choroby. W porównaniu z grupą kontrolną, odnotowano znamiennej statystycznie różnicę w całkowitym wyniku dla każdej dawki pegwisomantu. Dla dawki 10 mg różnica zmian wyniosła -3,8 (95%CI: -6,6; -1,0; $p = 0,02$), dla 15 mg wyniosła -5,7 (95%CI: -8,8; -2,6; $p = 0,004$), zaś dla 20 mg -6,0 (95%CI: -8,8; -3,2; $p < 0,001$). Znamiennej statystyczną różnicę odnotowano w domenie opisującej stopień opuchlizny tkanek miękkich, dla dawki 15 mg (różnica zmian: -1,5 [95%CI: -2,7; -0,3; $p = 0,05$]) oraz 20 mg (różnica zmian: -1,6 [95%CI: -2,6; -0,6; $p < 0,001$]). Znamiennej statystycznie różnicę odnotowano także w domenie dotyczącej nadmiernej potliwości, dla dawek 15 mg (różnica zmian: -1,2 [95%CI: -2,0; -0,4; $p = 0,003$]) oraz 20 mg (różnica zmian: -1,8 [95%CI: -2,6; -1,2; $p < 0,001$]). Również dla każdej dawki, odnotowano zmniejszenie dolegliwości objawów, a wyniki były znamiennej statystycznie. Dla dawki 10

mg, różnica zmian wyniosła -1,2 (95%CI: -2,0; -0,4; $p=0,03$), dla 15 mg różnica zmian wyniosła -2,0 (95%CI: -2,8; -1,2; $p<0,001$) oraz dla 20 mg -1,7 (95%CI: -2,5; -0,9; $p<0,001$).^{2,4}

Powyższe badanie zostało przytoczone w przeglądzie systematycznym (Moore 2009), wraz z siedemnastoma badaniami nierandomizowanymi. Autorzy tego opracowania nie przytaczają innych badań RCT, niż cytowane powyżej. Na podstawie ograniczonej ilości wiarygodnych danych oraz niepewnych informacji płynących z badań obserwacyjnych wnioskuje się, iż stosowanie właściwie dobranej dawki pegwisomantu może znamienne obniżyć poziom IGF-1 oraz, w niektórych dawkach, podwyższać poziom hormonu wzrostu. Nie odnotowano wpływu leczenia na rozmiar guza, natomiast na podstawie wyników kwestionariusza Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly odnotowano poprawę samopoczucia pacjentów. Odnotowano także poprawę jakości życia oraz *compliance* (stosowanie się do zaleceń lekarza).¹⁵

Dodatkowych dowodów naukowych mogą dostarczyć dane z rejestrów. Najliczniejsze, obejmujące największą grupę pacjentów, to rejestr ACROSTUDY oraz German Pegvisomant Observational Study (GPOS).

Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne The German Pegvisomant Observational Study (GPOS) zostało zainicjowane w styczniu 2004, praktycznie natychmiast po wprowadzeniu do praktyki klinicznej leczenia pacjentów z akromegalią w Niemczech produktem pegvisomant. Badanie miało na celu zbieranie danych, uzyskanych w długotrwałym okresie obserwacji, na temat skuteczności i bezpieczeństwa związanego z wykorzystaniem ocenianego produktu leczniczego. Dane dotyczące leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego pegvisomant, dotyczą wykorzystania go zgodnie ze wskazaniami podanymi w charakterystyce produktu leczniczego. Warunki stosowania leczenia u pacjentów biorących udział w badaniu nie były kontrolowane w żaden sposób, pozostawiając znaczną dowolność dla lekarzy uczestniczących w realizacji rejestru (włącznie ze zmianą dawki leku oraz dołączeniem innego leku, realizacją badań diagnostycznych). Zaletą takiego prowadzenia rejestru, ma być zbieranie danych dotyczących stosowania preparatu pegvisomant w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Jedynym warunkiem włączania do rejestru danych poszczególnych pacjentów, było stosowanie u nich preparatu pegvisomant zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami. W momencie rozpoczęcia badania, udział w nim brało 229 pacjentów. Obejmowało ono wówczas ponad 87% chorych, leczonych z wykorzystaniem ocenianego produktu leczniczego.^{18,19}

Ograniczeniem tego badania jest brak grupy kontrolnej. Stąd nie możemy wnioskować na temat przewagi ocenianego sposobu postępowania z pacjentem nad inną metodą terapii. Możemy za to odczytać informacje na temat ilości lub odsetka pacjentów, którzy pozytywnie odpowiedzieli na leczenie (m.in. uzyskując normalizację parametrów biochemicznych) oraz wystąpienia niepożądanych zdarzeń, potencjalnie związanych ze stosowaniem produktu leczniczego (analizowano głównie ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych).⁴ Wyniki z tego badania zostały zaprezentowane w kilku publikacjach naukowych. Ze względu na ryzyko, iż w różnych opracowaniach pojawiły się dane dotyczące tych samych pacjentów, zasadnym jest odniesienie się do danych dotyczących najliczniejszej populacji, obserwowanej przez najdłuższy czas. W jednej z publikacji (Strasburger 2007)⁴ zebrano informacje dotyczące pacjentów obserwowanych przez 36 miesięcy. Zaprezentowano dane z bazy aktualne w momencie ich opracowywania. W przypadku braku uzyskania kontroli choroby, pacjenci otrzymywali oceniany produkt leczniczy w średniej dawce 19,5 mg dziennie. W przypadku uzyskania kontroli, dawka była obniżana do średnio 17,3 mg dziennie. W pierwszym półroczu, 65% pacjentów (142 z 218) uzyskało normalizację poziomu IGF-1. Po roku, normalizację parametru uzyskano u 71% (113 z 160), po dwóch latach u 75% (74 z 99), zaś po trzech latach u 80% pacjentów (20 z 25). Uzyskano również poprawę parametrów biochemicznych u 66 pacjentów ze współistniejącą cukrzycą. Średnia wartość poziomu hemoglobiny glikowanej 7,0% (SD 1,4) po 6 miesiącach obserwacji spadła do 6,5% (SD 1,3). Uzyskana różnica była znamieną statystycznie.⁴

Rejestr ACROSTUDY został uruchomiony w październiku 2004 roku. Jego celem jest zbieranie danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem produktu pegwisomant. Do rejestru włącza się osoby zarówno uprzednio stosujące pegwisomant, jak i rozpoczynające terapię z wykorzystaniem tego produktu leczniczego. Sam rejestr, jak i zaobserwowane wyniki, zostały

opisane w dwóch publikacjach (Trainer 2009, Brue 2009). Opisany rejestr stanowi obserwację pacjentów przyjmujących pegwisomant. Nie narzucano sposobu leczenia - zachowano pełną autonomię lekarza biorącego udział w badaniu, również pod kątem wyboru badań diagnostycznych, oraz stosowania innych form farmakoterapii równoległe ze stosowaniem preparatu pegwisomant. Istotnym ograniczeniem badania jest w fakt przyjmowania przez część pacjentów innych leków stosowanych w akromegalii, co znamienne zmniejsza wiarygodność zaobserwowanych wyników. 6% pacjentów z badania ACROSTUDY otrzymywało dodatkowo leki o charakterze agonistów dopaminy, 23% przyjmowało analogi somatostatyny, a 4% stosowało dodatkowo obydwie formy leczenia. Należy też zaznaczyć, iż w rejestrze dostępne są dane na temat poziomu IGF-1 sprzed rozpoczęcia leczenia z użyciem pegwisomantu jedynie u 509 (64%) pacjentów.^{4,16,17}

Dane zaprezentowane w piśmiennictwie dotyczą 792 włączonych do rejestru pacjentów (dane na luty 2009, pacjenci byli włączani stopniowo), z kresu około 5 lat. Średni czas obserwacji wyniósł 1,66 roku, przy czym znaczna część pacjentów (83%) już przed włączeniem przyjmowała pegwisomant. Przyjmuje się zatem, że przeciętny czas przyjmowania ocenianego leku wyniósł 3,31 roku. Przed włączeniem do rejestru, część z pacjentów przeszła zabiegi chirurgiczne (387, czyli 48,8%), radioterapię (19, czyli 2,40%) lub zastosowano obydwa rodzaje leczenia (241, czyli 30,43%). Pacjenci przyjmowali średnio poniżej 20 mg pegwisomantu dziennie (tygodniowa dawka 106 mg u pacjentów z unormowanym poziomem IGF-1 oraz 113 mg u pacjentów bez unormowania poziomu IGF-1). Z danych z piśmiennictwa wynika, iż u 80% pacjentów stosowano dawkę poniżej 20 mg na dobę. Uzyskane z rejestru informacje nie pozwalają wyciągać wniosków na temat skuteczności leku w porównaniu z placebo, brakiem leczenia bądź aktywnym leczeniem. Odnotowane niekorzystne dla pacjenta zdarzenia medyczne nie mogą być również bezkrytycznie przypisane stosowanemu preparatowi. Możliwe jest oszacowanie, jaka część pacjentów odpowiedziała pozytywnie na leczenie pegwisomantem. Nie mniej, dostępne dane płynące z rejestru, ze względu na wymienione powyżej ograniczenia nie są wiarygodne. Nie stanowią one przesłanki ku stosowaniu, jak i przeciw stosowaniu preparatu pegwisomant.¹⁶

Odnaleziono ogółem 19 badań naukowych o niskiej jakości (klasyfikacja AOTM: IVA, IVB oraz IVC), opisujących pacjentów przyjmujących pegwisomant. Są one obarczone licznymi ograniczeniami i nie umożliwiają porównania skutków stosowania pegwisomantu z odpowiednią grupą kontrolną. Poza wspomnianymi wyżej rejestrami chorych oraz jednym badaniem RCT, stanowią obserwację niewielkiej liczby pacjentów (w największym z nich, liczebność pacjentów wyniosła 61 (Buik 2010)⁴). Z tego względu, ich wyniki nie wnoszą znaczących informacji na temat skuteczności pegwisomantu i nie będą szczegółowo przytaczane.⁴

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego, najczęstsze działania niepożądane, które uznaje się za związane ze stosowaniem preparatu pegwisomant, i które zostały odnotowane w grupie pacjentów z akromegalią, to zmiany w miejscu wstrzyknięcia (11%), poty (7%), ból głowy (6%) oraz osłabienie. W badaniach klinicznych, większość działań niepożądanych było łagodnych lub umiarkowanie silnych. Ustępowały one z czasem i nie wymagały przerwania leczenia.³

Często (u 1:10 do 1:100 pacjentów) odnotowywano m.in. bóle i zawroty głowy, senność, biegunki, zaparcia, nudności, wymioty, wzdęcia, świąd, wysypkę, bóle stawów, bóle mięśni, obrzęki obwodowe, hipercholesterolemię, przyrost masy ciała, hiperglikemię, uczucie głodu, nadciśnienie tętnicze, zespół grypopodobny, zmęczenie, odczyny miejscowe w miejscu wstrzyknięcia, przerost tkanek w miejscu wstrzyknięcia (w tym lipohipertrofia), zaburzenia snu, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia, opisywanych jako ogniskowy rumień lub bolesność, ustępowała po wprowadzeniu leczenia objawowego bez przerywania stosowania produktu leczniczego pegwisomant.³

Niezbyt często (u 1:100 do 1:1000 pacjentów) odnotowywano m.in. małopłytkowość, leukopenię, leukocytozę, skłonność do krwawień, niedoczulicę, zaburzenia smaku, migrenę, narkolepsję, zaburzenia widzenia, bolesność gałki ocznej, chorobę Ménière'a, suchość w jamie ustnej, guzki krwawnicze odbytu, hipersekrecję gruczołów ślinowych, zaburzenia ze strony zębów, krwimocz,

białkomocz, wielomocz, zaburzenia nerek, obrzęk twarzy, suchą skórę, skłonność do siniaków, nocne poty, zapalenie stawów, hipertriglicydemię, hipoglikemię, obrzęki kończyn dolnych, osłabienie, zmienione samopoczucie, zaburzenia gojenie, obrzęki obwodowe, rozdrażnienie, apatie, splątanie, zwiększone libido, napady paniki, krótkotrwałą utratę pamięci.³

U 16,9% pacjentów obserwowano pojawienie się niskich mian przeciwciał przeciw hormonowi wzrostu, których znaczenie kliniczne nie zostało ustalone.³

Informacje płynące z Charakterystyki Produktu Leczniczego wskazują na możliwą konieczność oznaczania aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginowej (AspAT) w osoczu co 4 do 6 tygodni, przez okres pierwszych sześciu miesięcy stosowania produktu leczniczego Somavert (pegwisomant). Zaleca się wykonywać te oznaczenia zawsze, gdy objawy wskazują na ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby. U pacjentów uprzednio stosujących analogi somatostatyny, oraz z podwyższonymi wartościami AlAT oraz AspAT, należy wykluczyć choroby przebiegające z zastojem żółci. W przypadku utrzymywania się objawów choroby wątroby, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Somavert (pegwisomant).³

Istnieją i inne doniesienia, na temat ryzyka występowania schorzeń wątroby, związanych ze stosowaniem preparatu Somavert (pegwisomant). Oceniany produkt leczniczy potencjalnie może być hepatotoksyczny i istnieją ku temu silne przesłanki. Nie mniej, obecny stan wiedzy uniemożliwia rozstrzygnięcie tej kwestii. Należy jednak nadmienić, iż odszukano informacje o zaprzestawaniu leczenia z powodu podwyższonych wartości poziomu enzymów wątrobowych.^{4,15}

Wartościowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Somavert (pegwisomant), mogą dostarczyć dane z jedynego randomizowanego badania klinicznego (Trainer 2000). Istotną zaletą jest możliwość porównania ryzyka wystąpienia danego zdarzenia w grupie stosującej lek, z ryzykiem w grupie kontrolnej. Niestety, bardzo krótki czas obserwacji uniemożliwia ocenę bezpieczeństwa stosowania preparatu Somavert (pegwisomant) w dłuższej perspektywie czasu. Również nieliczna grupa pacjentów (w każdym z ramion około 30 osób) uniemożliwia odnotowane zdarzeń, występujących rzadko lub bardzo rzadko.¹⁴

W przytaczanym badaniu (Trainer 2000), nie odnotowano znamienych statystycznie różnic, pomiędzy stosowaniem preparatu Somavert (pegwisomant) a placebo, w odniesieniu do występowania poważnych działań niepożądanych, zakażeń górnych dróg oddechowych, reakcji w miejscu iniekcji, ogólnych dolegliwości bólowych, bólu głowy, wzdęć, biegunki lub nudności. Okres obserwacji wynosił 3 miesiące.⁴

W trzech publikacjach (jedna z nich dotyczy rejestru GPOS) podano informacje na temat przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych (dane dotyczą badań bez grupy kontrolnej). Średni ważony odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z tego powodu wyniósł 12% (95%CI: 9%; 15%). W innym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej (Higham 2009), w którym brało udział 57 pacjentów, odnotowano 2 zgony (3,5% pacjentów; mediana czasu obserwacji: 10 lat). Niższy odsetek (0,2%) odnotowano w badaniu ACROSTUDY, obejmującym 792 pacjentów, obserwowanych średnio przez 1,6 roku (Rainer 2009).^{2,4}

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (średni ważony odsetek 25% [95%CI: 12%; 41%]), objawy grypopochodne (21%), przypadkowe zranienia (średni ważony odsetek 16,4% [95%CI: 11,4%; 22,%]), ogólne dolegliwości bólowe (średni ważony odsetek 16% [95%CI: 5%; 13%]), hipercholesterolemia (średni ważony odsetek 13,7% [95%CI: 9,1%; 19,1%]), ból pleców (średni ważony odsetek 14% [95%CI: 9%; 19%]), działania niepożądane związane z leczeniem (średni ważony odsetek 13% [95%CI: 7%; 19%]), zapalenie zatok (średni ważony odsetek 11% [95%CI: 7%; 16%]).⁴

Efektywność kosztowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności leczenia akromegalii z wykorzystaniem produktu leczniczego pegwisomant. Należy nadmienić, iż zakłada się stosowanie produktu leczniczego w przypadkach, gdy leczenie operacyjne i/lub radioterapia nie odniosła oczekiwanego skutku

oraz u których terapia z wykorzystaniem innych produktami leczniczymi nie przyniosła normalizacji IGF-1.

Analizę zrealizowano częściowo w oparciu o model ekonomiczny zaprezentowany przez podmiot odpowiedzialny. Model ów był uprzednio zaprezentowany m.in. Welsh Medicines Partnership, a następnie poddany krytycznej ocenie i modyfikacjom.¹⁵

Modelowanie matematyczne zostało zrealizowane w oparciu o łańcuch Markowa, z cyklem długości jednego roku. Model zawiera dwa ramiona, odpowiadające odrębnym scenariuszom. W jednym z nich, pacjenci otrzymują analogi somatostatyny lub bromokryptynę, zaś w drugim scenariuszu pacjenci otrzymują preparat pegwisomant. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, stopę dyskontową dla kosztów na poziomie 5%, stopę dyskontową dla efektów na poziomie 3,5%. Ze względu na rozważanie finansowania leczenia w ramach programu terapeutycznego, przyjęto perspektywę płatnika publicznego. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, związane ze stosowaniem preparatu pegwisomant, oraz leczenia standardowego (analogi somatostatyny oraz bromokryptyna). Przyjęto, jako średni wiek pacjenta, 52 lata. Zdarzenia, które mogą wystąpić w modelu, to unormowanie poziomu IGF-1, nieunormowanie poziomu IGF-1, wystąpienie działań niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego pegwisomant, zgon z dowolnej przyczyny u chorych z normalizacją IGF-1 oraz zgon z dowolnej przyczyny u chorych bez normalizacji IGF-1. Opisanym w modelu stanom zdrowia przypisano odpowiednie indeksy użyteczności, celem korygowania uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji przeżycia całkowitego. W przypadku nie uzyskania normalizacji poziomu IGF-1, użyteczność stanu zdrowia została oszacowana na niższą o około 13%, w stosunku do unormowania poziomu IGF-1. Celem oszacowania śmiertelności chorych, zastosowano metodę polegającą na wykonaniu przekształcenia krzywej przeżycia dla populacji ogólnej. Założono również, że pacjent zostaje wyłączony z leczenia preparatem pegwisomant, w przypadku nieuzyskania normalizacji stężenia IGF-1 w ciągu roku, od rozpoczęcia leczenia.⁴

W oparciu o dane z Narodowego Funduszu Zdrowia, oszacowany średni koszt stosowania preparatu Somavert (pegwisomant) wyniósł około 196 tys. zł na rok, w przypadku unormowania stężenia IGF-1 oraz około 209 tys. zł na rok, w przypadku podwyższonego stężenia IGF-1. Koszt kolejnych wizyt lekarskich, w ramach udziału w programie terapeutycznym, wyniósł około 960 zł pierwszym roku oraz około 400 zł w kolejnych latach. Koszty badań diagnostycznych oszacowano na podstawie cenników niepublicznych świadczeniodawców. Przyjęto, że wizyty monitorujące, jak i badania diagnostyczne wykonywane są średnio trzy do czterech razy w ciągu roku. Natomiast raz do roku wykonuje się badanie rezonansu magnetycznego. Przyjęto też założenie, iż leczenie z wykorzystaniem preparatu pegwisomant nie generuje znaczących oszczędności (w porównaniu z populacją ogólną), związanych kosztami chorób współistniejących oraz złagodzeniem lub remisją powikłań akromegalii.⁴ Koszty leczenia jednego pacjenta z wykorzystaniem preparatu pegwisomant w dożywotnim horyzoncie czasowym, wynoszą ok. 2,386 mln zł. Koszty leczenia standardowego wynoszą około 765 tys. zł. W efekcie leczenia pacjentów, z wykorzystaniem preparatu pegwisomant, szacuje się uzyskać, po zdyskontowaniu, w dożywotnim horyzoncie czasowym 15,5 lat życia (LYG, *life years gained*). Stosowanie leczenia standardowego może przynieść zysk 12,8 LYG. Wyniki modelowania wskazują, że stosowanie preparatu pegwisomant, w dożywotnim horyzoncie czasowym, po zdyskontowaniu, pozwala uzyskać 13,0 lat życia skorygowanych o jakość (QALY, *quality-adjusted life years*). Dla porównania, zastosowanie standardowego leczenia przynosi zysk 9,5 QALY.⁴

Analiza kosztów efektywności wskazuje, iż uzyskanie 1 LYG z zastosowaniem preparatu pegwisomant wiąże się z kosztem około 154 tys. zł. W porównaniu ze stosowaniem leczenia standardowego, zysk inkrementalnego roku życia, wynosi około 597 tys. zł.⁴

Analiza użyteczności kosztów wskazuje, iż uzyskanie 1 QALY, z zastosowaniem preparatu pegwisomant, wiąże się z kosztem około 184 tys. zł. W porównaniu ze stosowaniem leczenia standardowego, inkrementalny zysk 1 QALY wiąże się z kosztami około 465 tys. zł.⁴

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazały nieznaczną zmianę zaprezentowanych powyżej współczynników. W analizie wielokierunkowej wykazano, iż zależnie od zmiany efektów klinicznych oraz kosztów leczenia, inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów może różnić się w zakresie od około -21% do +34%.⁴

Wpływ na budżet płatnika

Analizę wpływu na budżet płatnika zrealizowano w celu oszacowania skutków finansowych finansowania ze środków publicznych preparatu pegwisomant u chorych z akromegalią, u których efekty leczenia operacyjnego i/lub radioterapii była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz trzyletni horyzont czasowy. Oszacowano liczebność populacji docelowej na około 70 chorych. Analizowano nowy scenariusz, w którym obejmuje się refundację ocenianej technologii medycznej w ramach programu terapeutycznego. Jako scenariusz aktualny przyjęto, że pacjenci stosują leczenie oparte na analogach somatostatyny w skojarzeniu z agonistą dopaminy, które jest finansowane w ramach wykazu leków refundowanych.⁴

W scenariuszu aktualnym szacuje się, że wydatki ze środków publicznych wyniosą ok. 3,028 mln zł w pierwszym roku, ok. 4,256 mln zł w drugim roku, oraz ok. 4,821 mln zł w trzecim roku.⁴

W nowym scenariuszu, przewiduje się wydatki ze środków publicznych w wysokości ok. 8,815 mln zł w pierwszym roku, ok. 12,288 mln zł w drugim roku, oraz ok. 13,866 mln zł w trzecim roku.⁴

Nowy scenariusz przewiduje wzrost wydatków o ok. 5,786 mln zł w pierwszym roku, ok. 8,032 mln zł w drugim roku oraz ok. 9,044 mln PLN w trzecim roku. Łączny wzrost wydatków w ciągu pierwszych trzech lat, może wynieść od ok. 5,800 mln PLN do 9,000 mln PLN.⁴

Zaprezentowane szacunki są przeprowadzone z konserwatywnym założeniem znacznej liczebności populacji, wynoszącej około 70 pacjentów. Należy nadmienić, iż w opinii eksperckiej, populacja ta może liczyć od 30 do 50 pacjentów.^{4,20}

Trudności w oszacowaniu liczebności populacji znacznie utrudniają zaprezentowanie dokładnego szacunku wzrostu wydatków związanego z finansowaniem ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej.

Wskazanie poziomu akceptowalnego kosztu określonej technologii z uwzględnieniem wytycznych oceny technologii medycznych oraz poziomu zamożności w Polsce (3xPKB/QALY).

Stosowanie produktu leczniczego pegwisomant wiąże się ze znacznymi kosztami oraz niepewnymi skutkami leczenia.

Przyjmując założenia zastosowanego modelu matematycznego, próg opłacalności wynoszący trzykrotność PKB *per capita*, jako koszt uzyskania jednostki użyteczności QALY, został w tym przypadku znacznie przekroczony. Należy jednak nadmienić, iż na koszty leczenia, poza samą substancją aktywną (która nadal stanowi główną część kosztów całkowitych), składają się również i inne koszty medyczne, związane z leczeniem akromegalii.

Biorąc pod uwagę niepewność skutków leczenia, aby finansowanie opiniowanej technologii medycznej było opłacalne, koszty rocznej terapii musiałyby znacząco zmaleć. Należy mieć na uwadze, iż pegwisomant jest w ocenianej technologii medycznej tzw. lekiem sierocym (*orphan drug*) W związku z tym podanie propozycji ceny produktu leczniczego, w ilości wystarczającej na prowadzenie rocznej terapii, lub propozycji ceny 1mg substancji aktywnej, bez bardzo precyzyjnie oszacowanej populacji lub bez możliwości zawarcia porozumienia z podmiotem odpowiedzialnym, może prowadzić do wyciągnięcia niewłaściwych wniosków.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione rekomendacje kliniczne pochodzą z 6 instytucji z 5 krajów: Belgii, Szkocji, Australii, Francji oraz dwie z USA, i zgodnie podnoszą skuteczność terapii pegwisomantem, gdy zawiodą inne metody leczenia, i w większości zalecają ją, jako trzecią lub czwartą linię leczenia.⁴

Publikacja zatytułowana „Management of acromegaly” (V. Vasilev, A. Daly, S. Zacharieva, A. Beckers, F1000 Medicine Reports 2010) oparta jest na najnowszych wytycznych dotyczących akromegalii, a także na dodatkowych badaniach. Terapia za pomocą pegwisomantu jest wskazana, gdy zawiodą inne metody leczenia. Według wczesnych badań lek skutecznie normalizuje poziom IGF-1 u 97%

pacjentów, ale niedawne badanie prospektywne wykazało, że takie odsetki wyleczeń są trudne do uzyskania w warunkach klinicznych. 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-1.⁴

Zgodnie z dokumentem "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 w nim zawarte 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, który 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-1 w surowicy.⁴

Francuski "Consensus on the management of acromegaly" (Annales d'Endocrinologie 2009), opisuje w rekomendacji nie tylko dostępne sposoby leczenia, ale określa szczegółowo sposób rozpoznania choroby, zalecane badania, sposób interpretacji wyników (również w przypadku współwystępowania innych chorób). Celem leczenia akromegalii jest normalizacja stężenia GH i IGF-1. Według Autorów wytycznych, obecnie tylko leczenie operacyjne może to umożliwić i 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. 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 analogami somatostatyny nie przynosi skutku.⁴

Australijskie rekomendacje zawarte w dokumencie "Drug treatment of pituitary tumours" (Ee Mun Lim, Australian Prescriber, 2009) podają, że leczenie gruczolaków przysadki wydzielających hormon wzrostu 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. Leki z grupy agonistów dopaminy są często używane w połączeniu z analogami somatostatyny kiedy nie osiągnięto poprawy przy pomocy samych analogów somatostatyny. 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.⁴

Szkocki National Health Service w dokumencie "The use of pegvisomant in the management of acromegaly" (Regional Drug and Therapeutics Centre, NHS, styczeń 2006), ocenia, że śmiertelność chorych nie leczonych 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-1 rosła zależnie od dawki i wyniosła 82% osób leczonych przy pomocy 20 mg/dzień pegwisomantu. Wzrastające dawki leku istotnie statystycznie redukowały poziom IGF-1 w porównaniu do placebo. W 18 miesięcznym przedłużeniu badania normalne stężenie IGF-1 zostało osiągnięte u 97% pacjentów leczonych przez okres 12 miesięcy lub dłuższy. Leczenie przy pomocy pegwisomantu spowodowało znaczące zmniejszenie markerów kościotworzenia i resorpcji kości z normalizacją IGF-1. 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.⁴

Amerykańskie stowarzyszenie Association of Clinical Endocrinologists w przewodniku "Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly" (Endocrine Practice 2004) uznaje leczenie operacyjne 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-1 (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-1 u ponad 90% pacjentów z akromegalią.⁴

Odnalezione rekomendacje finansowe odnośnie finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych wydane zostały przez 4 instytucje: CEDAC, SMC, HAS oraz INAMI. Dwie z nich są pozytywne, dwie negatywne

The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC), Pegvisomant (Somavert), sierpień 2006 odnośnie finansowania przedmiotowej terapii ze środków publicznych wydał rekomendację negatywną uzasadniając, że nie wykazano efektywności kosztowej pegwisomantu w porównaniu do dostępnych terapii. Wykazano skuteczność leku u pacjentów, którzy nie zawsze odpowiadali na leczenie agonistami dopaminy i analogami somatostatyny. Pomimo tego, że lek powoduje obniżenie poziomu IGF-1 pojawia się wątpliwość czy zastępczy punkt końcowy (surogat) jak poziom

IGF-1, 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. dolarów kanadyjskich, jednakże może on być istotnie niedoszacowany ze względu na przyjęte niepewne założenia, które nie są poparte danymi klinicznymi. Wśród założeń tych są m.in. takie, że pegwisomant będzie znacząco zwiększał przeżycie, jakość życia ulegnie istotnemu zwiększeniu, oraz że będzie stosowany bez analogów somatostatyny).⁴

Dwukrotną rekomendację negatywną, odnośnie finansowania ze środków publicznych, wydaje 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). 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. Podtrzymano rekomendację z 2005 roku, uzasadniając ją brakiem efektywności kosztowej.⁴

Francuski Haute Autorité de Santé (HAS, styczeń 2004, Somavert 10, 15, 20 mg) pozytywnie rekomenduje finansowanie pegwisomantu 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, i zaleca stu procentowy poziom finansowania. W badaniu RCT porównującym pegwisomant 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, w grupie 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 pegwisomant z analogami somatostatyny, a biorąc pod uwagę wyniki poziomu IGF-1, Komisja Przejrzystości uważa, że koszt leczenia pegwisomantem nie przekracza kosztu leczenia analogami somatostatyny.⁴

Belgijski Institut national d'assurance maladie-invalidite (INAMI Styczeń 2004, wrzesień 2006 15 i 20 mg; czerwiec 2003, wrzesień 2006, 10mg; Styczeń 2004, 20 mg) udzielił rekomendacji pozytywnej, zalecając stu procentowy poziom refundacji. 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, której koszt podlega zwrotowi, to 30 mg dziennie). Pegwisomant jest obecnie jedynym produktem, który można zastosować w leczeniu pacjentów z akromegalią, odpornych na wszystkie dostępne terapie. Pegwisomant w ten sposób zaspokaja zapotrzebowanie społeczne i terapeutyczne. Odległe wyniki leczenia i wpływ leku na śmiertelność nie są jeszcze dostępne. 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.⁴

Ponadto, jak wynika z informacji przedstawionych w Raporcie AOTM⁴, oceniana technologia medyczna jest finansowana w stu procentach ze środków publicznych we Francji, Słowacji, Czechach oraz Belgii, w wysokości 42% w Finlandii, a także w Szwecji i Szwajcarskiej (brak informacji o poziomie finansowania).⁴

Finansowanie ocenianego sposobu leczenia akromegalii przez państwa o wyższym niż Polska produkcie krajowym brutto oraz odrębnym systemie organizacji ochrony zdrowia nie może być uzasadnieniem refundowania tej technologii medycznej przez polskiego płatnika publicznego.⁴

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19 kwietnia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert” rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 9/2011 z dnia 21 lutego 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert® (pegwisomant)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/2011 z dnia 21 lutego 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert® (pegwisomant)”.
2. Materiały Producenta.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
4. Raport AOTM-OT-0396.
5. Szczeklik A. (red.), Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010, Medycyna Praktyczna.
6. Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Przygotowanie analogami somatostatyny do leczenia operacyjnego akromegalii, M. Bolanowski, E. Bar-Andziak, B. Kos-Kudła, B. KrzyżanowskaŚwiniarska, A. Lewiński, E. Łomna-Bogdanov, A. Milewicz, J. Sowiński, W. Zgliczyński, Endokrynol. Pol 2007.
7. R. Krysiak, B. Okopień, B. Marek, Postępy w leczeniu akromegalii, Pol. Merk. Lek., 2008, XXIV, 139, 59.
8. W. Zgliczyński, P. Zdunowski, Pegvisomant - antagonist receptoru hormonu wzrostu, Endokrynol Pol 2007; 58 (5): 408–416.
9. Stanowisko eksperckie, prof. █████.
10. K. Maliszewska, A. Krętowski, Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w akromegalii, Przegląd Kardiadiabetologiczny 2009; 4, 2: 90–93.
11. Opinia prof. dr hab. med. █████, █████, z dnia 07.01.2011r.
12. Management of acromegaly, V. Vasilev, A. Daly, S. Zacharieva, A. Beckers, F1000 Medicine Reports 2010, 2:54 (doi:10.3410/M2-54).
13. Aart-Jan van der Lely The medical treatment of acromegaly, Pol J Endocrinol 2007; 58 (4): 361–363.
14. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. Trainer PJ, et al. N Engl J Med. 2000 Apr 20;342(16):1171-7.
15. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation. Moore DJ, Adi Y, Connock MJ, Bayliss S. BMC Endocr Disord. 2009 Oct 8;9:20.
16. ACROSTUDY: the first 5 years. Trainer PJ. Eur J Endocrinol. 2009 Nov;161 Suppl 1:S19-24. Epub 2009 Aug 14.
17. Which patients with acromegaly are treated with pegvisomant? An overview of methodology and baseline data in ACROSTUDY. Brue T, et al. Eur J Endocrinol. 2009 Nov;161 Suppl 1:S11-7. Epub 2009 Aug 14.

18. Experience from the German pegvisomant observational study. Strasburger CJ, et al.; German Pegvisomant Investigators., *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:70-3. Epub 2007 Dec 10.
19. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, Strasburger CJ; German Pegvisomant Investigators. *Eur J Endocrinol.* 2007 Jan;156(1):75-82.
20. Stanowisko eksperckie, prof. ■■■.