

Pegvisomant
w rozpoznaniach ICD-10: D35.0 i D44.3

Raport skrócony
ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych
dla których wydano zgody na finansowanie
w ramach chemioterapii niestandardowej w I. 2012-2013



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Dział Rekomendacji Biura Prezesa

AOTM- BP-431-20-2013
Warszawa, grudzień 2013 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy – nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: - nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1.	Wykaz skrótów	4
2.	Informacja dotycząca zlecenia MZ.....	5
3.	Problem decyzyjny	7
3.1.	Przedmiot i historia wniosku.....	7
3.2.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji.....	7
3.3.	Problem zdrowotny	11
3.4.	Oceniana technologia medyczna.....	11
3.4.1.	Charakterystyka produktu leczniczego.....	14
3.4.2.	Rekomendacje kliniczne	16
3.4.3.	Rekomendacje finansowe	22
3.4.1.	Dostępność i stan finansowania w Polsce	25
3.5.	Alternatywne technologie medyczne.....	25
3.5.1.	Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu	25
4.	Ocena efektywności klinicznej i praktycznej	27
4.2.7.	Badania trwające	29
4.3.	Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie	29
5.	Populacja docelowa	35
6.	Opinia ekspertów klinicznych.....	36
7.	Kluczowe informacje i wnioski	39
8.	Załączniki	46

1. Wykaz skrótów

AACE - American Association of Clinical Endocrinologists
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych,
APS-1 - autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruczołowej typu 1
ATA - American Thyroid Association
BAC - biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
CaSR – receptor wapniowowrażliwy
DKI – deklaracja konfliktu interesów,
DR - słabe zalecenie
EDs - substancja chemiczna zakłócająca procesy hormonalne
FDA - Agencja ds. Żywności i Leków w USA (*Food and Drug Administration*),
FT4 – wolna tyroksyna
GH - hormon wzrostu
GKS - glikokortykosteroidy
GO - orbitopatia Gravesa
HPA - podwzgorcze-przysadkanadnercza
MR - rezonans magnetyczny
OBKI – oświadczenie o braku konfliktu interesów,
PEI - przeskorne wstrzyknięcie etanolu
PD – (*ang. progressive disease*) progresja choroby
PFS – (*ang. progression-free survival*) czas przeżycia wolnego od progresji
PR - (*ang. Partial response*) Częściowa odpowiedź na leczenie
PrI - prolaktyna
PTH - parathormon
PTU - propylotiouracyl
RCT – (*ang. Randomised control trial*) randomizowane badanie kliniczne
RD – (*ang. Risk difference*) różnica ryzyk
radioimmunoterapia
RFA - ablacja falami o częstotliwości radiowej
RK AOTM – Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych

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),
RFS – (*ang. relapse-free survival*) czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby)
SD – (*ang. stable disease*) stabilizacja choroby
SR - silne zalecenie
Tg - tyreoglobulina
TK -tomografia komputerowa
TSH - tyreotropina
URPL –Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
USG - ultrasonografia
Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. Zm.),
Ustawa refundacyjna – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. Zm.),
WLR – wykaz leków refundowanych,
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.

2. Informacja dotycząca zlecenia MZ

Data pisma zlecającego Ministra
Zdrowia:

2 października 2013 r.

Znak pisma Ministra Zdrowia:

MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13

Data wpłynięcia do AOTM
zlecenia Ministra Zdrowia:

2 października 2013 r.

Zasadność usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej finansowanego ze środków publicznych (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach) obejmujących podanie:

Pegvisomant w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: D35.0 i D44.3

Identyfikacja świadczenia następuje poprzez:

- Rozpoznanie ICD-10:
- D35.0 (Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)) i
- D44.3 (Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka))

Wnioskodawca (pierwotny): nd

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel: (22) 335 61 00
fax: (22) 335 61 11
warsaw.office@pfizer.com

Producent/podmiot odpowiedzialny dla technologii opcjonalnych:

1. Bromocriptinum

o Bromergon / LEK PHARMACEUTICALS D.D., SŁOWENIA / SANDOZ GMBH, AUSTRIA

o Bromocorn / FILOFARM F.S.P., POLSKA

o Parlodel / AVRENTIM SP. Z O.O., POLSKA

2. Quinagolidum

o Norprolac / FERRING ARZNEIMITTEL GMBH, NIEMCY

3. Lanreotidum

o Somatuline Autogel / BEAUFOUR IPSEN PHARMA, FRANCJA

4. Cabergolinum

o Cabergoline 0,5 / ARROW POLAND S.A., POLSKA

o Dostinex / DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA / PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA / INPHARM SP Z O.O., POLSKA

5. Octreotidum

o Sandostatin Lar; Sandostatin / NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY

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

3. Problem decyzyjny

3.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: -PLA-460-19199-13/DJ/13 (data wpływu do AOTM 2 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego: Pegvisomant w rozpoznaniach ICD-10: C35.0 i C44.3., rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. Uzupełnieniem raportu są opinie ekspertów klinicznych oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia. Zakres raportu skróconego został zaakceptowany przez Ministra Zdrowia pismem MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 6.11.2013 r.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w dniu 18.10.2013 z prośbą o dane dotyczące aktualnego finansowania produktu Pegvisomant w rozpoznaniach ICD-10: C35.0 i C44.3. Odpowiedź wpłynęła w dniu 12.11.2013 r.

3.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

Somavert (pegvisomant) był już przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert (pegvisomant)”.

Tabela. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia oraz leczenia akromegalii

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/2011 z dnia 21 lutego 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert (pegvisomant)”. <u>Uzasadnienie stanowiska</u> Pegvisomant, lek sierocy w akromegalii, jest stosowany w III-IV linii leczenia, w przypadku oporności na inne terapie. W najnowszych wytycznych klinicznych Endocrine Society, Acromegaly Consensus Group7 zakwalifikowany został do IV linii leczenia ze słabymi rekomendacjami co do skuteczności. Nie działa przyczynowo, a jedynie	

<p>niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert® (pegwisomant)”</p>	<p>hamuje objawy choroby; jest przy tym terapią kosztowo nieefektywną (ICER ponad 500 tys./LYG).</p>	
<p>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)”</p>		<p>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)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>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. 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. 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 nieznacznych 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</p>

		<p>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. Pegwisomant jest innowacyjny w swoim mechanizmie farmakodynamicznym. Został zakwalifikowany jako lek sierocy 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.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 95/2011 z dnia 7 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel®)”</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel®)”. <u>Uzasadnienie</u> Z uwagi na popartą dowodami naukowymi oraz opiniami ekspertów skuteczność lanreotydu (Somatuline Autogel) we wskazaniu „akromegalia” Rada uznała za uzasadnione dalsze finansowanie leczenia tym preparatem ze środków publicznych. Rada podtrzymuje tym samym stanowisko z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania lanreotydu w leczeniu akromegalii u dorosłych.</p>	
<p>Rekomendacja nr 80/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki</p>		<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel®)”. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego stanu finansowania ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotidum</p>

<p>zdrowotnej „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel®)”</p>		<p>(Somatuline AutogelR)”. Wyniki zaprezentowanych dowodów naukowych (pomimo zidentyfikowania pewnych uchybień w metodologii) jednoznacznie potwierdzają skuteczność lanreotydu w leczeniu akromegalii. Wykazano, że lanreotyd Autogel jest lekiem o podobnej efektywności i bezpieczeństwie jak oktreotyd Lar. Utrzymanie finansowania lanreotydu w schorzeniu rzadkim, jakim jest akromegalia na dotychczasowych zasadach pozwoli uniknąć konsekwencji klinicznych występowania i leczenia powikłań akromegalii oraz skutecznie wpłynie na wydłużenie życia pacjentów i poprawi jego jakość.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 96/2011 z dnia 7 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną octreotidum (Sandostatin®, Sandostatin LAR®)”</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną octreotidum (Sandostatin®, Sandostatin LAR®)”. <u>Uzasadnienie</u> Z uwagi na popartą dowodami naukowymi oraz opiniami ekspertów skuteczność oktreotydu (Sandostatin, Sandostatin LAR) we wskazaniu „akromegalia” Rada uznała za uzasadnione dalsze finansowanie leczenia tym preparatem ze środków publicznych.</p>	
<p>Rekomendacja nr 81/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie</p>		<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną octreotidum (SandostatinR, Sandostatin LarR)”. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem1 Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego stanu finansowania ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną octreotidum (SandostatinR, Sandostatin</p>

akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną octreotidum (Sandostatin®, Sandostatin Lar®)”		LarR)”. Wyniki zaprezentowanych dowodów naukowych (pomimo zidentyfikowania pewnych uchybień w metodologii) jednoznacznie potwierdzają skuteczność lanreotydu w leczeniu akromegalii. Wykazano, że oktreotyd jest lekiem o podobnej efektywności i bezpieczeństwie jak lanreotyd. Utrzymanie finansowania oktreotydu w schorzeniu rzadkim, jakim jest akromegalia, na dotychczasowych zasadach, pozwoli uniknąć konsekwencji klinicznych występowania i leczenia powikłań akromegalii oraz skutecznie wpłynie na wydłużenie życia pacjentów i poprawi jego jakość.
--	--	---

3.3. Problem zdrowotny

D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka) - Neoplasm of uncertain or unknown behaviour of endocrine glands - Pituitary gland

Epidemiologia

Gruczolaki przysadki wg różnych źródeł stanowią od 10 do 25% wykrywanych guzów mózgu. [Robbins, Kozubski s. 486] Ocenia się, że spośród nich 5% to gruczolaki wydzielające hormon wzrostu (GH, somatotropina), a kolejne 5% wykazuje mieszane wydzielanie GH oraz innych hormonów, najczęściej prolaktyny (PRL). Ujawnienie się choroby przed zakończeniem wzrostu kości powoduje gigantyzm, po zamknięciu nasad kości długich – akromegalię.¹

Częstość występowania akromegalii: 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%).²

Etologia i czynniki ryzyka

Gruczolaki przysadki najczęściej są izolowanymi zmianami, związanymi z mutacją genu dla białka Gs (gen GNAS1). W około 3% związane są z zespołem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN 1). W drugim przypadku najczęściej wydzielana jest prolaktyna, znane są przypadki gruczolaka wydzielającego GH w zespole MEN1.³

Obraz kliniczny

Objawy związane z gruczolakiem przysadki obejmują konsekwencje nadmiaru hormonu wzrostu oraz wynikające z efektu masy.

Nadmiar GH powoduje powiększenie wymiarów ciała w przypadku gigantyzmu – gdy choroba ujawnia się w okresie wzrostu kości skutkuje to wysokim wzrostem, długimi kończynami i powiększeniem narządów miękkich. W akromegalii powiększenie nie dotyczy kości długich i nadmierny wzrost dotyczy tkanek miękkich oraz kości dłoni, stóp oraz twarzy (pogróbenie rysów twarzy, powiększenie dłoni i stóp).

Hormon wzrostu ma wpływ na gospodarkę węglowodanową organizmu i jego nadmiar może powodować stany przedcukrzycowe i cukrzycę. Efekty związane z układem krążenia wiążą się z nadciśnieniem tętniczym i przerostem (a w konsekwencji niewydolnością) serca. Zwiększenie wymiarów i funkcji gruczołów potowych

¹ Kumar, Cotran, Ramsey. Układ dokrewny. W: Robbins patologia. Wydanie 1 polskie. Wrocław 2005. s. 823-863. ISBN 83-89581-92-2

² Źródło: AOTM-OT-0396

³ Kumar, Cotran, Ramsey. Układ dokrewny. W: Robbins patologia. Wydanie 1 polskie. Wrocław 2005. s. 823-863. ISBN 83-89581-92-2

powoduje nadmierna potliwość. Występują powikłania związane z układem ruchu, takie jak zespół cieśni nadgarstka, zwyrodnienia i zapalenia stawów, niekiedy prowadzące do kalectwa. Często jest współistnienie hiperprolaktynemii.

Makrogruczolaki przysadki mogą dawać objawy wynikające z efektu masy, takie jak niedowidzenie dwuskroniowe, anisocoria, bóle głowy, niedoczynność przysadki.⁴⁵⁶

Szacuje się, że u pacjentów z gruczolakami przysadki wydzielającym GH, występuje dwukrotnie zwiększone ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia, i 2-3 razy większe ryzyko wystąpienia raka układu pokarmowego.⁷

Zmiany dotyczące układu rozrodczego związane są z zaburzeniami erekcji u mężczyzn i nieregularnymi miesiączkami u kobiet.⁸

Diagnostyka

Potwierdzenie gigantyzmu i akromegalii wymaga wzięcia pod uwagę obrazu klinicznego, oceny poziomu GH i IGF (insulinopodobny czynnik wzrostu) we krwi, oraz wykonania badań obrazowych: TK lub MR głowy – uwidocznienie guza, rtg czaszki i dłoni – uwidocznienie zmian w układzie szkieletowym.

GH działa na komórki bezpośrednio oraz za pośrednictwem insulinopodobnego czynnika wzrostu – IGF. Wobec zmiennego dobowego wydzielania i nietrwałości GH, dobrym markerem aktywności choroby jest poziom IGF-1.⁹¹⁰

Leczenie

Terapią pierwszego wyboru jest chirurgiczne, najczęściej przezklinowe usunięcie guza. W leczeniu radykalnym/uzupełniającym stosuje się również radioterapię. W przypadku przeciwwskazań lub nieskuteczności terapii stosuje się następujące leki:¹¹¹²¹³

- agonisty dopaminy (bromokryptyna, cabergolina) – w niewielkim odsetku obniżają poziom GH,
- analogi somatostatyny (okreotyd, lanreotyd) – hamują wydzielanie GH, zmniejszają wielkość guza,
- pegvisomant.

Pegvisomant jest antagonistą GH. Wiąże się z receptorami dla GH blokując jego działanie w docelowych tkankach. Podawany jest w iniekcjach podskórnych.

Wykazano że w ponad 90% przypadków efektywnie zmniejsza poziom IGF-1 i podnosi jakość życia.¹⁴ Nie zmniejsza wielkości guza, w niektórych przypadkach dochodzi do zwiększenia wymiarów.^{15 16}

⁴ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

⁵ Kumar, Cotran, Ramsey. Układ dokrewny. W: Robbins patologia. Wydanie 1 polskie. Wrocław 2005. s. 823-863. ISBN 83-89581-92-2

⁶ Hasnain M Khandwala. Acromegaly Clinical Presentation. Dostępny online: <http://emedicine.medscape.com/article/116366-clinical>. Dostęp: 13.12.2013

⁷ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

⁸ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

⁹ Kumar, Cotran, Ramsey. Układ dokrewny. W: Robbins patologia. Wydanie 1 polskie. Wrocław 2005. s. 823-863. ISBN 83-89581-92-2

¹⁰ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

¹¹ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

¹² Hasnain M Khandwala. Acromegaly Clinical Presentation. Dostępny online: <http://emedicine.medscape.com/article/116366-clinical>. Dostęp: 13.12.2013

¹³ Marianne Andersen . GH excess: diagnosis and medical therapy . European Journal of Endocrinology (2014) 170, R31–R41

¹⁴ S.J.C.M.M. Neggers , A.J. van der Lely . Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly . Growth Hormone & IGF Research 21 (2011) 129–133 .

¹⁵ Thierry Brue, Frederic Castinetti, Frida Lundgren, Maria Koltowska-Haggstro , Patrick Petrossians on behalf of all ACROSTUDY investigators . Which patients with acromegaly are treated with pegvisomant? An overview of methodology and baseline data in ACROSTUDY . European Journal of Endocrinology (2009) 161 S11–S17 .

A. J. van der Lely et al., w badaniu ACROSTUDY na grupie 1288 badanych ocenili bezpieczeństwo terapii pegvisomantem. W podgrupie 936 osób, u których wykonano dodatkowa badania obrazowe 78,8% nie wykazało zmiany wielkości guza, u 12,6% wykazało zwiększenie, a 7,2% zwiększenie wymiarów guza.¹⁷

Do najczęstszych objawów niepożądanych jednoznacznie związanych z lekiem należały podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych i odczyny miejscowe po podaniu.¹⁸

D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza) - Benign neoplasm of other and unspecified endocrine glands - Adrenal gland

Niezłośliwe nowotwory nadnerczy są stosunkowo często występującą jednostką. Szacuje się, że w 5% wykonywanych badań CT z przyczyn niezwiązanych z nadnerczami znajduje się przypadkowe guzy w nadnerczu (incidentaloma).¹⁹

Większość guzów nadnerczy jest hormonalnie nieczynna.²⁰ Guzy hormonalnie czynne w zależności od produkowanego hormonu wywołują odrębne choroby:

1. Wiryliizm nadnerczowy – spowodowany nadmiernym wydzielaniem androgenów nadnerczowych. W obrazie klinicznym dominują cechy wirylizacji takie jak hirsutyzm, łysienie. U chłopców dochodzi do przedwczesnego dojrzewania płciowego, u dorosłych mężczyzn dochodzi do bezpłodności. U dziewczynek choroba objawia się zaburzeniami dojrzewania płciowego, przerostem łechtaczki, zanikiem macicy. U kobiet występują nieregularne miesiączki i niepłodność. W leczeniu farmakologicznym stosuje się sterydy.^{21 22}
2. Zespół Conna – związany z nadmiarem aldosteronu. Charakterystyczne są zaburzenia gospodarki wodno elektrolitowej: hipernatremia, hiperwoleミア, zasadowica, hipokaliemia. Do objawów klinicznych należą: osłabienie mięśniowe, parestezje, nadciśnienie tętnicze. W leczeniu farmakologicznym stosuje się antagonisty aldosteronu np. spironolakton, eplerenon oraz diuretyki oszczędzające potas.^{23 24}
3. Zespół Cushinga – związany z nadmiarem kortyzolu. Charakterystyczna jest otyłość brzuszna, "księżycowata" twarz, zanik mięśni kończyn, zaburzenia glikemii, osłabienie, scieżnienie skóry, utrudnione gojenie ran. W leczeniu farmakologicznym stosuje się metopiron, ketokonazol, aminoglutetymid.^{25 26}
4. pheochromocytoma – najczęściej łagodny guz wydzielający katecholaminy. W obrazie klinicznym dominują nagłe skoki ciśnienia tętniczego z towarzyszącymi zlewnymi potami, uczuciem niepokoju, bólem głowy, bólami dławicowymi. W leczeniu farmakologicznym stosuje się leki przeciwnadciśnieniowe.^{27 28}

¹⁶ Marianne Andersen . GH excess: diagnosis and medical therapy . European Journal of Endocrinology (2014) 170, R31–R41.

¹⁷ J. van der Lely, Beverly M. K. Biller, Thierry Brue, Michael Buchfelder, Ezio Ghigo, Roy Gomez, Judith Hey-Hadavi, Frida Lundgren, Natasa Rajcic, Christian J. Strasburger, Susan M. Webb, and Maria Kołtowska-Haggstrom . Long-Term Safety of Pegvisomant in Patients with Acromegaly: Comprehensive Review of 1288 Subjects in ACROSTUDY . J Clin Endocrinol Metab, May 2012, 97(5):1589–1597 .

¹⁸ J. van der Lely, Beverly M. K. Biller, Thierry Brue, Michael Buchfelder, Ezio Ghigo, Roy Gomez, Judith Hey-Hadavi, Frida Lundgren, Natasa Rajcic, Christian J. Strasburger, Susan M. Webb, and Maria Kołtowska-Haggstrom . Long-Term Safety of Pegvisomant in Patients with Acromegaly: Comprehensive Review of 1288 Subjects in ACROSTUDY . J Clin Endocrinol Metab, May 2012, 97(5):1589–1597 .

¹⁹ George T Griffing. Adrenal Incidentaloma. Dostępny online: <http://emedicine.medscape.com/article/116587-overview#a0156>. Dostęp 14.12.2013

²⁰ George T Griffing. Adrenal Incidentaloma. Dostępny online: <http://emedicine.medscape.com/article/116587-overview#a0156>. Dostęp 14.12.2013

²¹ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

²² Szczeklik, P. Gajewski. Choroby nadnerczy. W: Choroby wewnętrzne. Kraków 2011. s. 640-664. ISBN 978-83-7430-298-2.

²³ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

²⁴ Szczeklik, P. Gajewski. Choroby nadnerczy. W: Choroby wewnętrzne. Kraków 2011. s. 640-664. ISBN 978-83-7430-298-2.

²⁵ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

²⁶ Szczeklik, P. Gajewski. Choroby nadnerczy. W: Choroby wewnętrzne. Kraków 2011. s. 640-664. ISBN 978-83-7430-298-2.

²⁷ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

²⁸ Szczeklik, P. Gajewski. Choroby nadnerczy. W: Choroby wewnętrzne. Kraków 2011. s. 640-664. ISBN 978-83-7430-298-2.

Leczeniem z wyboru hormonalnie czynnych guzów nadnerczy jest chirurgiczne usunięcie zmiany. Leczenie farmakologiczne stosuje się w zależności od charakterystyki guza. Guzy hormonalnie nieczynne mniejsze niż 4cm, o potwierdzonym niezłośliwym charakterze należy obserwować.^{29,30}

3.1. Liczebność populacji wnioskowanej

D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)

Za populację wnioskowaną w gruczolaku przysadki, potencjalnie kwalifikującą się do leczenia pegvisomantem, można przyjąć populację wnioskowaną chorych na akromegalię opisaną w raporcie. AOTM-OT-0396.

„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: AOTM-OT-0396

„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, Rejasooriya C: Epidemiology of acromegaly. Pituitary 1999,2:29-41).”

Źródło: AOTM-OT-0396

D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)

Nie znaleziono w literaturze zastosowań preparatu pegvisomant w niezłośliwych nowotworach nadnerczy, dlatego nie oszacowano populacji wnioskowanej.

3.2. Oceniana technologia medyczna

3.2.1. Charakterystyka produktu leczniczego

Tabela 1. Podstawowe informacje o Somavert [źródło ChPL]

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	inne hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, kod ATC: H01AX01.
Wskazania rejestracyjne	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.
Mechanizm działania	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

²⁹ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

³⁰ Szczeklik, P. Gajewski. Choroby nadnerczy. W: Choroby wewnętrzne. Kraków 2011. s. 640-664. ISBN 978-83-7430-298-2.

	kwasy 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.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych
Opakowanie i postać farmaceutyczna	Proszek w fiolce (ze szkła typu I) z gumową zatyczką (butyl) i 8 ml rozpuszczalnika w szklanej fiolce (szkło typu I) z zatyczką (guma butylowa). Opakowanie zawiera 30 fiolek.
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania
Data pierwszej rejestracji i przedłużenia	13/11/2002. Data przedłużenia pozwolenia: 20/09/2007; EU/1/02/240/001
Lek sierocy	Pegwisomant uzyskał status leku sierociego w leczeniu akromegalii w 2001 roku.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

SOMAVERT jest silnym antagonistą hormonu wzrostu. 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.

Należy oznaczać stężenia aminotransferaz alaninowej (AlAT) i asparaginowej (AspAT) w osoczu co 4 do 6 tygodni przez sześć pierwszych miesięcy terapii preparatem SOMAVERT, oraz zawsze u pacjentów z objawami sugerującymi ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby. Należy również wykluczyć choroby przebiegające z zastojem żółci u pacjentów z podwyższonymi wartościami AlAT i AspAT, oraz u pacjentów leczonych uprzednio analogami somatostatyny. Jeśli objawy choroby wątroby utrzymują się, należy przerwać podawanie preparatu SOMAVERT.

Badanie, w którym stosowano SOMAVERT u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi wykazało zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii w tej grupie pacjentów. W takim przypadku może zaistnieć potrzeba zmniejszenia dawek insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących u pacjentów z cukrzycą i z akromegalią.

Korzyści terapeutyczne związane z obniżeniem stężenia IGF-I, co z kolei sprzyja poprawie stanu ogólnego pacjentów, mogą prowadzić do zwiększenia płodności u pacjentek. Należy polecić pacjentom stosowanie, w razie potrzeby, odpowiedniej metody antykoncepcji. Nie zaleca się stosowania preparatu SOMAVERT w czasie ciąży.

3.2.2. Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania substancji pegvisomant we wskazaniu D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka). Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących skuteczności pegvisomantu we wskazaniu D35 nowotwór niezłośliwy (nadnercza).

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- GIN <http://www.g-i-n.net/>
- Anglia i Walia - NICE <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Australia - NHMRC <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- Francja - Prescrire International (ang) <http://www.prescrire.org/>
- Francja - Revue Prescrire www.english.prescrire.org
- KCE - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be>
- NGC - National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov
- Nowa Zelandia - New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/search>
- Szkocja SIGN <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- Trip DataBase www.tripdatabase.com

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: pegvisomant, acromegaly, pituitary tumour, somavert.

Daty wyszukiwania: do 08.12.2013

Tabela 2. Rekomendacje kliniczne dla technologii wnioskowanej
D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, M. Bolanowski, E. Bar-Andziak, B. Kos-Kudła, B. KrzyżanowskaŚwiniarska, A. Lewiński, E. Łomna-Bogdanov, A. Milewicz, J. Sowiński, W. Zgliczyński, Endokrynol. Pol 2007	Przygotowanie analogami somatostatyny do leczenia operacyjnego akromegalii	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego literatury	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 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

			<p>skłonność do bezdechu śródsewnego, co ma znaczenie przy intubacji chorych i w opiece okołoperacyjnej.</p> <p>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.</p> <p>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. <i>Źródło: AOTM-OT-0396</i></p>
V. Vasilev, A, Daly, S. Zacharieva, A. Beckers, F1000 Medicine Reports 2010	Management of acromegaly,	Publikacja oparta jest na najnowszych wytycznych dotyczących akromegalii, a także na dodatkowych badaniach	<p>Publikacja oparta jest na najnowszych wytycznych dotyczących akromegalii, a także na dodatkowych badaniach. Podany ogólny schemat leczenia jest spójny z innymi wytycznymi.</p> <p>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 2010). 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. <i>Źródło: AOTM-OT-0396</i></p>
S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A. B.	Guidelines for Acromegaly		Rekomendacje zawarte w dokumencie zostały podzielone na stopnie, z

<p>Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M. L. Vance, K. Ho and A. Giustina, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009</p>	<p>Management: An Update,</p>		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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) pegvisomant (DR), jeśli stwierdza się odrost guza - radioterapię (DR). Poziom piąty obejmuje</p>
---	-----------------------------------	--	---

			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. <i>Źródło: AOTM-OT-0396</i>
French Annales d'Endocrinologie 2009	French consensus on the management of acromegaly	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

			<p>oraz gruczolaka wydzielającego małe ilości GH a także w przypadku utrzymywania się umiarkowaniepodwyższonego 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 przeciwcięża 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: <i>AOTM-OT-0396</i></p>
<p>Ee Mun Lim, Australian Prescriber, 2009</p>	<p>Drug treatment of pituitary tumours</p>		<p>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</p>

			<p>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. Pegvisomant 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: AOTM-OT-0396</p>
<p>Regional Drug and Therapeutics Centre, NHS, styczeń 2006</p>	<p>The use of pegvisomant in the management of acromegaly</p>		<p>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 rosta 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</p>

			<p>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 powodowało 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: AOTM-OT-0396</p>
<p>American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly—2011 update.</p>	<p>medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly</p>		<p>Pegvisomant wykazuje podać 90% skuteczność w obniżaniu poziomu IGF-1. By osiągnąć odpowiednią kosztowo-efektywność jego cena powinna być niższa o 1/3. Stosowanie skojarzonej terapii z analogami somatostatyny pozwala zmniejszyć dawkę leków i w konsekwencji koszty. W grupie pacjentów nie odpowiadających na leczenie pegwisomant jest efektywny w normalizacji poziomu IGF1. U pacjentów częściowo odpowiadających na leczenie analogami somatostatyny uzasadnione jest włączenie do terapii pegwisomatu 2 razy w tygodniu. Ze względu na ryzyko powiększenia się guza sugeruje się monitorowanie poprzez wykonywanie dodatkowych badań MRI.³¹</p>

D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)

Nie znaleziono w literaturze zastosowań preparatu pegvisomant w niezłośliwych nowotworach nadnerczy.

3.2.3.Rekomendacje finansowe

W wyniku wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia 4 rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych pegvisomant we wskazaniu D44.3 Nowotwór o

³¹ Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK, American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug;17(Suppl 4):1-44

nieokreślonym charakterze (przysadka). Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących skuteczności pegvisomantu we wskazaniu D35.0 nowotwór niezłośliwy (nadnercza).

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé <http://www.has-sante.fr>
- SMC – Scottish Medicines Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care <http://www.health.gov.on.ca>
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/en/search/advanced>
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> ;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/public-summary-documents-by-product>;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk>

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: pegvisomant, acromegaly, pituitary tumour, somavert.

Daty wyszukiwania: do 08.12.2013

Tabela. Rekomendacje refundacyjne dla technologii wnioskowanej

D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Scottish Medicines Consortium 2006 oraz Scottish Medicines Consortium 2005	Re-submission, Pegvisomant 10, 15, 20mg powder and solvent for injection (Somavert), Pegvisomant 10, 15, 20mg powder and solvent for injection (Somavert)	Rekomendacja negatywna. Pegvisomant 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. Pegvisomant 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: AOTM-OT-0396
The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC), sierpień 2006	Pegvisomant (Somavert)	Rekomendacja negatywna. Uzasadnienie: Nie wykazano, że terapia pegvisomantem 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 pegvisomantu mogłaby wywołać pytania o jej słuszność jeśli inne leki, które nie są kosztowo-efektywne nie są refundowane. W 12-tygodniowym badaniu RCT pegvisomant w dawce 20 mg/dzień spowodował normalizację poziomu IGF-I u 82% pacjentów, placebo odpowiednio u 10%. Odnotowano znamienne 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: <i>AOTM-OT-0396</i>
HAS, styczeń 2004, Somavert 10, 15, 20 mg	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 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, 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 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. Zalecane finansowanie: 100%. Źródło: <i>AOTM-OT-0396</i>
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: <i>AOTM-OT-0396</i>

Nie znaleziono w literaturze zastosowań preparatu pegvisomant w niezłośliwych nowotworach nadnerczy.

3.2.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Produkt leczniczy Somavert jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W ramach procesu analitycznego wystąpiono do NFZ o dane kosztowe dotyczące finansowania produktu leczniczego Somavert ze środków publicznych.

Według informacji ze zlecenia MZ z dnia 8 sierpnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-1/DJ/13 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 12.11.2013r., w 2012r. i 2013r. łączna kwota refundacji leków stosowanych u pacjentów z rozpoznaniem D44.3 oraz D35.0 wyniosła:³²

Rok	Nazwa	Kod rozpoznania wg ICD 10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2012	Pegvisomant	D44.3	2	2	331 340,00
2013	Pegvisomant	D35.0	1	2	705 784,32
2013	Pegvisomant	D44.3	1	2	148 035,00

Ponadto w leczeniu akromegalii są również finansowane preparaty: o Lanreotidum (Somatuline Autogel); Octreotidum (Sandostatin, Sandostatin Lar) wydawane za opłatą ryczałtową; Bromocriptinum (Bromergon) wydawany bezpłatnie;

3.3. Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne interwencje rekomendowane w D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)

Chirurgia, radioterapia – leczenie radykalne jest leczeniem z wyboru.^{33 34}

Farmakoterapię stosuje się jako leczenie uzupełniające oraz u chorych którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego:

- Analogi somatostatyny - okreotyd, lanreotyd – wykazują ok. 50% skuteczność w obniżaniu poziomu IGF1, redukcja wielkości guza^{35 36}
- Agonisty dopaminy - skuteczność w obniżaniu IGF-1 i redukcji obj. guza < 20%³⁷
- Terapia skojarzona analogami somatostatyny i pegvisomantem (mniejsze dawki) – porównywalna do monoterapii pegvisomatem skuteczność obniżania poziomu IGF-1, redukcja wielkości guza.³⁸³⁹ 11]

³² Pismo NFZ z dnia 12.11.2013r. znak: NFZ/CF/2013/073/0351/W//30938/AA

³³ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkowitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

³⁴ Marianne Andersen . GH excess: diagnosis and medical therapy . European Journal of Endocrinology (2014) 170, R31–R41

³⁵ S.J.C.M.M. Neggers , A.J. van der Lely . Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly . Growth Hormone & IGF Research 21 (2011) 129–133 .

³⁶ Marianne Andersen . GH excess: diagnosis and medical therapy . European Journal of Endocrinology (2014) 170, R31–R41

³⁷ Hasnain M Khandwala. Acromegaly Clinical Presentation. Dostępny online: <http://emedicine.medscape.com/article/116366-clinical>. Dostęp: 13.12.2013

³⁸ S.J.C.M.M. Neggers , A.J. van der Lely . Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly . Growth Hormone & IGF Research 21 (2011) 129–133 .

³⁹ Peter J. Trainer, Shereen Ezzat, Gwyn A. D'Souza, Gary Layton and Christian J. Strasburger . A randomized, controlled, multicentre trial

Alternatywne interwencje rekomendowane w D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)

Leczeniem z wyboru hormonalnie czynnych guzów nadnerczy jest chirurgiczne usunięcie. W przypadku nieoperacyjności guza lub przeciwwskazań do zabiegu stosuje się leczenie nastawione na kontrolę choroby zależne od rodzaju guza i rodzaju wydzielanych substancji. Guzy niewydzielające mniejsze niż 4cm należy obserwować.⁴⁰⁴¹

Nie znaleziono w literaturze zastosowań preparatu pegvisomant w niezłośliwych nowotworach nadnerczy, dlatego nie sprecyzowano komparatorów.

comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly . Clinical Endocrinology (2009) 71, 549–557

⁴⁰ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

⁴¹ Szczeklik, P. Gajewski. Choroby nadnerczy. W: Choroby wewnętrzne. Kraków 2011. s. 640-664. ISBN 978-83-7430-298-2.

4. Ocena efektywności klinicznej

D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)

Zuwagi na brak dodatkowych danych wykorzystano informacje prezentowane w raporcie Nr: AOTM-OT-0396 Somavert (pegwisomant) w leczeniu akromegalii Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, gdzie celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania 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.⁴²

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 gruczolaka, 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 (oceniano 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:

o 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 przeciągu 12 tygodni poprzedzających rozpoczęcie rekrutacji.

o W badaniu Lely 2001 również nie zdefiniowano kryterium oporności na leczenie, nie sprecyzowano kryteriów włączenia, badanie to przedstawia długoterminowe wyniki populacji osób z badania Trainer 2000 oraz dodatkowej grupy chorych leczonych pegwisomantem z innej próby klinicznej.

⁴² Raport Nr: AOTM-OT-0396 Somavert (pegwisomant) w leczeniu akromegalii Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

o 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.

o Badania uwzględniające populację osób nieskutecznie leczonych analogami somatostatyny to próby kliniczne bez randomizacji:

o rejestr ACROSTUDY (Trainer 2009, Brue 2009), obejmujący pacjentów leczonych pegwisomantem lub potencjalnie kwalifikujących się do otrzymania takiego leczenia.

o 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 niedokrwinną 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.

o 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 ówczesnie stosowanej terapii analogami somatostatyny – nie obserwowano u nich normalizacji stężenia IGF-1 lub zahamowania GH po podaniu doustnej glukozy.

o 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 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:

o 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

badan obserwacyjnych można wnioskować, że pełna skuteczność pegvisomantu w redukcji stężenia IGF-1 występuje po co najmniej roku leczenia, tak krótki okres obserwacji uniemożliwia także długoterminową porównawczą ocenę bezpieczeństwa;

o Pozostałe włączone próby kliniczne oraz rejestry chorych posiadały zróżnicowaną jakość metodologiczną i niższą wiarygodność, co uniemożliwiło pełną ocenę porównawczą;

o 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);

o Ze względu na ograniczone liczebności chorych, w większości odnalezionych badań obserwacyjnych, mogli uczestniczyć chorzy obserwowani wcześniej w innych próbach klinicznych;

o Większość, ale nie wszyscy chorzy włączeni do rejestrów pacjentów leczonych pegvisomantem wykazywali oporność na analogi somatostatyny;

o Nie odnaleziono prób klinicznych oceniających wpływ pegvisomantu na śmiertelność chorych z akromegalią;

o 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.

D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)

Nie znaleziono w literaturze zastosowań preparatu pegvisomant w niezłośliwych nowotworach nadnerczy.

4.1.1. Badania kliniczne w toku

Przeprowadzono przegląd bazy danych ClinicalTrials.gov oraz Current Controlled Trials. Jako słowo kluczowe wykorzystano pegvisomant. Łącznie odnaleziono 3 rekordy dotyczące badań nad pegvisomantem w akromegalii.

Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących skuteczności pegvisomantu we wskazaniu D35 nowotwór niezłośliwy (nadnercza).

Data wyszukiwania: do 8.12.2013 r.

Tabela 1. Zestawienie wyników z wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov – badania dla pegvisomantu w nowotworach przysadki.

Numer NCT:	NCT01893866
Tytuł:	5. A Relative Bioavailability Study To Evaluate Safety, Tolerability And Pharmacokinetic Comparability Of Pegvisomant 1 X 30 Mg Vs 2 X 15 Mg Subcutaneously Administered In Healthy Subjects
Rekrutacja:	trwa
Interwencje:	pegvisomant
Sponsor:	Pfizer
Pacjenci:	16
Typ badania:	Badanie otwarte, randomizowane, pierwszej fazy
Data	Sierpień 2013 – grudzień 2013
Punkty końcowe:	Porównanie farmakokinetyki preparatu. Przy podawaniu 1x30mg i 2 x 15mg
URL:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01893866?term=pegvisomant&rank=14
Numer NCT:	NCT01538966

Tytuł:	6. Acromegaly Combination Treatment Study
Rekrutacja:	trwa
Interwencje:	Pegvisomant, analog somatostatyny
Sponsor:	Cedars-Sinai Medical Center
Pacjenci:	51
Typ badania:	randomizowane
Data:	2012-2015
Punkty końcowe:	Porównanie terapii wysoką dawką analogu somatostatyny + pegvisomant 2/tydz vs niska dawka analogu somatostatyny i pegvisomant codziennie
URL:	clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01538966?term=pegvisomant&rank=8
Numer NCT:	NCT00658879
Tytuł:	Long Term Use of Pegvisomant For A Regulatory Post Marketing Commitment Plan
Rekrutacja:	Włączanie na zaproszenie
Interwencje:	<u>pegvisomant</u>
Sponsor:	Pfizer
Pacjenci:	1000
Typ badania:	Obserwacja, prospektywne
Data:	2007 - 2015
Punkty końcowe:	Ocena objawów niepożądanych i bezpieczeństwa preparatu
URL:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00658879?term=pegvisomant&rank=11

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Źródła danych do oceny bezpieczeństwa:

Strony internetowe	Bezpieczeństwo
	http://www.isoonline.org/
	http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/
	http://www.npsa.nhs.uk/
	http://www.fda.gov/medwatch/index.html
	http://www.mhra.gov.uk/index.htm
	http://adisonline.com/drugsafety/pages/default.aspx
	http://www.who-umc.org/DynPage.aspx
	http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa
	http://www.medsafe.govt.nz/
	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.js

<http://www.npsa.nhs.uk/>

Odnaleziono następujące informacje:

- Obserwowano lipohipertrofię po padaniu leku u <5% pacjentów przyjmujących pegvisomant, pacjenci powinni być przeszkoleni w kwestii podawania leku, miejsce iniekcji powinno być zmieniane.
- Reakcje anafilaktyczne, takie jak obrzęk, skurcz krtani, odczyny skórne, były obserwowane, niekiedy wymagana była hospitalizacja.
- Obserwowano wzrost poziomu aminotransferaz do piętnastokrotności normy u <2% pacjentów. Nie zaobserwowano związku z poziomem bilirubiny, nie było klinicznych konsekwencji dla pacjentów.

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL

Poniższa lista obejmuje działania niepożądane opisywane w badaniach klinicznych.

W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących pegvisomant (n=160) większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu 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 w badaniach klinicznych u $\geq 5\%$ pacjentów z akromegalią należały zmiany w miejscu wstrzyknięcia 11%, poty 7%, ból głowy 6% i osłabienie 6%.

Poniżej wymienione działania niepożądane zostały umieszczone w następujących kategoriach:

Bardzo często: $\geq 1/10$; Często: $\geq 1/100$ i $< 1/10$; Niezbyt często: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niezbyt często: małopłytkowość, leukopenia, leukocytoza, skłonność do krwawień.

Zaburzenia układu nerwowego: często: ból głowy, zawroty głowy, senność, drżenie; niezbyt często: niedoczulica, zaburzenia smaku, migrena, narkolepsja.

Zaburzenia oka: niezbyt często: zaburzenia widzenia, bolesność gałki ocznej, choroba Ménière'a.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: niezbyt często: duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit: często: biegunka, zaparcia, nudności, wymioty, uczucie pełności w jamie brzusznej, niestrawność, wzdęcia; niezbyt często: suchość w jamie ustnej, guzki krwawnicze odbytu, hipersekrecja gruczołów ślinowych, zaburzenia ze strony zębów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: niezbyt często: krwimocz, białkomocz, wielomocz, zaburzenia czynności nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: często: poty, świąd, wysypka; niezbyt często: obrzęk twarzy, sucha skóra, skłonność do siniaków, poty nocne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: często: bóle stawów, bóle mięśni, obrzęki obwodowe; niezbyt często: zapalenie stawów.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: często: hipercholesterolemia, przyrost masy ciała, hiperglikemia, uczucie głodu; niezbyt często: hipertriglicydemia, hipoglikemia.

Zaburzenia naczyniowe: często: nadciśnienie tętnicze.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: często: 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); niezbyt często: obrzęki kończyn dolnych, gorączka, osłabienie, zmienione samopoczucie, zaburzenia gojenia, obrzęki obwodowe.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: często: nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby (np. zwiększenie transaminaz).

Zaburzenia psychiczne: często: niezwykle sny, zaburzenia snu; niezbyt często: rozdrażnienie, apatia, splątanie, zwiększenie libido, napady paniki, krótkotrwała utrata pamięci.

Dodatkowe informacje

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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

SOMAVERT jest silnym antagonistą hormonu wzrostu. 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.

Należy oznaczać stężenia aminotransferaz alaninowej (AlAT) i asparaginowej (AspAT) w osoczu co 4 do 6 tygodni przez sześć pierwszych miesięcy terapii preparatem SOMAVERT, oraz zawsze u pacjentów z objawami sugerującymi ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby. Należy również wykluczyć choroby przebiegające z zastojem żółci u pacjentów z podwyższonymi wartościami AlAT i AspAT, oraz u pacjentów leczonych uprzednio analogami somatostatyny. Jeśli objawy choroby wątroby utrzymują się, należy przerwać podawanie preparatu SOMAVERT.

Badanie, w którym stosowano SOMAVERT u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi wykazało zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii w tej grupie pacjentów. W takim przypadku może zaistnieć potrzeba zmniejszenia dawek insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących u pacjentów z cukrzycą i z akromegalią.

Korzyści terapeutyczne związane z obniżeniem stężenia IGF-I, co z kolei sprzyja poprawie stanu ogólnego pacjentów, mogą prowadzić do zwiększenia płodności u pacjentek. Należy polecić pacjentom stosowanie, w razie potrzeby, odpowiedniej metody antykoncepcji. Nie zaleca się stosowania preparatu SOMAVERT w czasie ciąży.

Bezpieczeństwo

Z raportu AOTM-OT-0396

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.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji przeszukano strony internetowe następujących instytucji:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Komunikaty URPL),
- Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency - EMA*) oraz
- Agencja ds. Żywności i Leków USA (*Food and Drug Administration*) (analizy FDA).

Odnaleziono następujące informacje:

FDA podaje występowanie lipohipertrofii po padaniu leku u <5% pacjentów przyjmujących pegvisomant, podkreśla się istotność przeszkolenia pacjentów w kwestii podawania leku, miejsce iniekcji powinno być zmieniane. Obserwowano wzrost poziomu aminotransferaz do piętnastokrotności normy u <2% pacjentów - nie stwierdzono związku z poziomem bilirubiny, nie było klinicznych konsekwencji dla pacjentów. Ponadto FDA sygnalizuje możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznych, takich jak obrzęk, skurcz krtani, odczyny skórne, niekiedy wymagana była hospitalizacja.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm314607.htm>,
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm123343.htm>

Ponadto zwraca się uwagę na szereg działań niepożądanych, zawartych już w CHPL, m.in.: wzrost poziomu transaminaz, powiększenie guza, zaburzenia glikemii, choroba Meniere'a, reakcje nadwrażliwości, odczyny miejscowe.

Opublikowane w 2012r. badanie ACROSTUDY, mające na celu ocenę bezpieczeństwa leku, jako główne możliwe działania niepożądane wymienia: powiększenie guza, wzrost poziomu enzymów wątrobowych, odczyny miejscowe, zapalenie płuc. Ponadto w grupie 1288 badanych były 2 przypadki powikłań związanych z ciążą.

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 wzrostu aktywności enzymów wątrobowych spowodowane preparatem Somavert.

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.⁴³

Pegvisomant a last resort in acromegaly, Rev Prescrire 2004

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

⁴³ Health_Canada, Risk of liver problem with the use of Somavert (pegvisomant) in combination with a somatostatin analogue for the treatment of acromegaly.

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 gruczołka 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.⁴⁴

⁴⁴ Pegvisomant a last resort in acromegaly, Rev Prescrire July-August 2004; 24 (252): 491-1/491-4.

5. Populacja docelowa

D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)

„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.”⁴⁵

„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, Rejsoorya C: Epidemiology of acromegaly. Pituitary 1999,2:29-41).”⁴⁶

D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)

Nie znaleziono w literaturze zastosowań preparatu pegvisomant w niezłośliwych nowotworach nadnerczy, stąd populacji nie szacowano.

6. Opinia ekspertów klinicznych

Z prośbami o opinię zwrócono się do ekspertów klinicznych zidentyfikowanych przez analityków AOTM jako posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji. Otrzymano opinie od 3 ekspertów:

„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 (pegvisomant).”⁴⁷

„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.”⁴⁸



„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 (pegvisomant) 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.”⁴⁹

Zasadność finansowania

Tabela. Opinie ekspertów: zestawienie stanowisk w sprawie zasadności finansowania świadczenia

Ekspert	Opinia
	Wnioskowana technologia (pegvisomant) 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. 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

⁴⁷

	<p>finansowanie tej terapii (technologii) ze środków publicznych. Liczne dane z piśmiennictwa i nieliczne krajowe obserwacje potwierdzają skuteczność takiej terapii.</p>
	<p>Udowodniono na podstawie 5-letniej i dłuższej terapii pegwisomantem blisko 800 pacjentów (ACROSTUDY):</p> <ol style="list-style-type: none">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). <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Argumenty przemawiające za tym, że technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:</p> <p>„Nie powinni być leczeni w ramach ubezpieczenia chorzy z akromegalią:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Którzy nie byli wcześniej leczeni dostępnymi metodami farmakologicznymi oraz nie leczeni operacyjnie.2. U których te metody są skuteczne. <p>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).</p> <p>Nie jest znany odległy wpływ podwyższenia stężenia hGH, związany z podawaniem pegwisomatu, na zmiany narządowe a w szczególności na późniejszy rozwój chorób nowotworowych.</p> <p>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 pegwisomant.</p> <p>Podejmowanie leczenia u chorych podatnych na inne metody leczenia lub nieleczonych wcześniej zwiększa odpowiedzialność za ewentualne, nie dające się dziś przewidzieć, niepożądane skutki terapii.</p> <p>Uzasadnione byłoby finansowanie leczenia ze środków NFZ tylko tych chorych, u których:</p> <ol style="list-style-type: none">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 działania uboczne podczas stosowania analogów SS i agonistów DA. <p>Finansowanie leczenia ze środków publicznych powinno być zarezerwowane tylko dla wybranych, trudnych przypadków, należałoby ustalić kryteria i sposób kwalifikacji chorych.</p>
	<p>Pegwisomant znajduje zastosowanie w leczeniu przypadków akromegalii opornych na podawanie analogów somatostatyny - to jest takich, w których nie uzyskano obniżenia stężenia IGF-I.</p> <p>Argumenty przemawiające za tym, że technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:</p> <p>„Wnioskowana procedura jest bardzo kosztochłonna, pegwisomant nie powoduje sam zmniejszenia rozmiarów guza - wynika to z punktu uchwytu działania na poziomie receptora hormonu wzrostu.</p>

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

7. Kluczowe informacje i wnioski

1. Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 dotyczy przygotowania na podstawie 31e ustawy o świadczeniach (...) rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie: pegvisomantu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C35.0 i C44.3

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych. Uzupełnieniem raportu są opinie ekspertów klinicznych oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia. Zakres raportu skróconego został zaakceptowany przez Ministra Zdrowia pismem MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 6 listopada 2013 r.

2. Problem zdrowotny

D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka) – (ang. *Neoplasm of uncertain or unknown behaviour of endocrine glands - Pituitary gland*)

Gruczolaki przysadki wg różnych źródeł stanowią od 10 do 25% wykrywanych guzów mózgu. [Robbins, Kozubski s. 486] Ocenia się, że spośród nich 5% to gruczolaki wydzielające hormon wzrostu (GH, somatotropina), a kolejne 5% wykazuje mieszane wydzielanie GH oraz innych hormonów, najczęściej prolaktyny (PRL). Ujawnienie się choroby przed zakończeniem wzrostu kości powoduje gigantyzm, po zamknięciu nasad kości długich – akromegalię.⁵⁰

Częstość występowania akromegalii: 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%).⁵¹

D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza) – (ang. *Benign neoplasm of other and unspecified endocrine glands - Adrenal gland*)

Niezłośliwe nowotwory nadnerczy są stosunkowo często występującą jednostką. Szacuje się, że w 5% wykonywanych badań CT z przyczyn niezwiązanych z nadnerczami znajduje się przypadkowe guzy w nadnerczu (incidentaloma).⁵²

Większość guzów nadnerczy jest hormonalnie nieczynna.⁵³ Guzy hormonalnie czynne w zależności od produkowanego hormonu wywołują odrębne choroby:

- Wiryliizm nadnerczowy – spowodowany nadmiernym wydzielaniem androgenów nadnerczowych. W obrazie klinicznym dominują cechy wirylizacji takie jak hirsutyzm, łysienie. U chłopców dochodzi do przedwczesnego dojrzewania płciowego, u dorosłych mężczyzn dochodzi do bezpłodności. U dziewczynek choroba objawia się zaburzeniami dojrzewania płciowego, przerostem łechtaczki, zanikiem macicy. U kobiet występują nieregularne miesiączki i niepłodność. W leczeniu farmakologicznym stosuje się sterydy.^{54 55}

⁵⁰ Kumar, Cotran, Ramsey. Układ dokrewny. W: Robbins patologia. Wydanie 1 polskie. Wrocław 2005. s. 823-863. ISBN 83-89581-92-2

⁵¹ Źródło: AOTM-OT-0396

⁵² George T Griffing. Adrenal Incidentaloma. Dostępny online: <http://emedicine.medscape.com/article/116587-overview#a0156>. Dostęp 14.12.2013

⁵³ George T Griffing. Adrenal Incidentaloma. Dostępny online: <http://emedicine.medscape.com/article/116587-overview#a0156>. Dostęp 14.12.2013

⁵⁴ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkow. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

⁵⁵ Szczeklik, P. Gajewski. Choroby nadnerczy. W: Choroby wewnętrzne. Kraków 2011. s. 640-664. ISBN 978-83-7430-298-2.

- Zespół Conna – związany z nadmiarem aldosteronu. Charakterystyczne są zaburzenia gospodarki wodno elektrolitowej: hipernatremia, hiperwoleミア, zasadowica, hipokaliemia. Do objawów klinicznych należą: osłabienie mięśniowe, parestezje, nadciśnienie tętnicze. W leczeniu farmakologicznym stosuje się antagonisty aldosteronu np. spironolakton, eplerenon oraz diuretyki oszczędzające potas.^{56 57}

- Zespół Cushinga – związany z nadmiarem kortyzolu. Charakterystyczna jest otyłość brzuszna, „księżycowata” twarz, zanik mięśni kończyn, zaburzenia glikemii, osłabienie, sścieńczenie skóry, utrudnione gojenie ran. W leczeniu farmakologicznym stosuje się metopiron, ketokonazol, aminoglutetymid.^{58 59}

- pheochromocytoma – najczęściej łagodny guz wydzielający katecholaminy. W obrazie klinicznym dominują nagłe skoki ciśnienia tętniczego z towarzyszącymi zlewnymi potami, uczuciem niepokoju, bólem głowy, bólami dławicowymi. W leczeniu farmakologicznym stosuje się leki przeciwnadciśnieniowe.^{60 61}

Leczeniem z wyboru hormonalnie czynnych guzów nadnerczy jest chirurgiczne usunięcie zmiany. Leczenie farmakologiczne stosuje się w zależności od charakterystyki guza. Guzy hormonalnie nieczynne mniejsze niż 4cm, o potwierdzonym niezłośliwym charakterze należy obserwować.^{62 63}

3. Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonist receptoru 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).

Produkt leczniczy Somavert jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

4. Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych

Alternatywne interwencje rekomendowane w D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)

Chirurgia, radioterapia – leczenie radykalne jest leczeniem z wyboru.^{64 65}

Farmakoterapię stosuje się jako leczenie uzupełniające oraz u chorych którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego:

- Analogi somatostatyny - okreotyd, lanreotyd – wykazują ok. 50% skuteczność w obniżaniu poziomu IGF1, redukcja wielkości guza^{66 67}

⁵⁶ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

⁵⁷ Szczeklik, P. Gajewski. Choroby nadnerczy. W: Choroby wewnętrzne. Kraków 2011. s. 640-664. ISBN 978-83-7430-298-2.

⁵⁸ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

⁵⁹ Szczeklik, P. Gajewski. Choroby nadnerczy. W: Choroby wewnętrzne. Kraków 2011. s. 640-664. ISBN 978-83-7430-298-2.

⁶⁰ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

⁶¹ Szczeklik, P. Gajewski. Choroby nadnerczy. W: Choroby wewnętrzne. Kraków 2011. s. 640-664. ISBN 978-83-7430-298-2.

⁶² Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

⁶³ Szczeklik, P. Gajewski. Choroby nadnerczy. W: Choroby wewnętrzne. Kraków 2011. s. 640-664. ISBN 978-83-7430-298-2.

⁶⁴ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

⁶⁵ Marianne Andersen . GH excess: diagnosis and medical therapy . European Journal of Endocrinology (2014) 170, R31–R41

⁶⁶ S.J.C.M.M. Neggers , A.J. van der Lely . Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly . Growth Hormone & IGF Research 21 (2011) 129–133 .

⁶⁷ Marianne Andersen . GH excess: diagnosis and medical therapy . European Journal of Endocrinology (2014) 170, R31–R41

- Agonisty dopaminy - skuteczność w obniżaniu IGF-1 i redukcji obj. guza < 20%⁶⁸
- Terapia skojarzona analogami somatostatyny i pegvisomantem (mniejsze dawki) – porównywalna do monoterapii pegvisomantem skuteczność obniżania poziomu IGF-1, redukcja wielkości guza.^{6970 11]}

Alternatywne interwencje rekomendowane w D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)

Leczeniem z wyboru hormonalnie czynnych guzów nadnerczy jest chirurgiczne usunięcie. W przypadku nieoperacyjności guza lub przeciwwskazań do zabiegu stosuje się leczenie nastawione na kontrolę choroby zależne od rodzaju guza i rodzaju wydzielanych substancji. Guzy niewydzielające mniejsze niż 4cm należy obserwować.⁷¹⁷²

Nie znaleziono w literaturze zastosowań preparatu pegvisomant w niezłośliwych nowotworach nadnerczy, dlatego nie sprecyzowano komparatorów.

5. Ocena kliniczna

D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)

Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-0396.

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono 1 podwójnie zaślepione badanie RCT, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania trzech różnych dawek pegvisomantu – 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 pegvisomantu u pacjentów stosujących odpowiednio 10, 15, 20mg pegvisomantu w porównaniu do grupy placebo w 12-tygodniowym okresie obserwacji, zaś wynik jest znamieny statystycznie. Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami na korzyść pegvisomantu 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, $p = 0,02$.

⁶⁸ Hasnain M Khandwala. Acromegaly Clinical Presentation. Dostępny online: <http://emedicine.medscape.com/article/116366-clinical>. Dostęp: 13.12.2013

⁶⁹ S.J.C.M.M. Neggers, A.J. van der Lely. Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly. Growth Hormone & IGF Research 21 (2011) 129–133.

⁷⁰ Peter J. Trainer, Shereen Ezzat, Gwyn A. D'Souza, Gary Layton and Christian J. Strasburger. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. Clinical Endocrinology (2009) 71, 549–557

⁷¹ Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkowitz. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

⁷² Szczeklik, P. Gajewski. Choroby nadnerczy. W: Choroby wewnętrzne. Kraków 2011. s. 640-664. ISBN 978-83-7430-298-2.

Znamienną 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).

D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza) – (ang. *Benign neoplasm of other and unspecified endocrine glands - Adrenal gland*)

Nie odnaleziono w literaturze zastosowań preparatu pegvisomant w niezłośliwych nowotworach nadnerczy, stąd ocena kliniczna nie była możliwa.

6. Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według danych NFZ z dnia 12.11.2013r., w 2012r. i 2013r. łączna kwota refundacji leków stosowanych u pacjentów z rozpoznaniem D44.3 oraz D35.0 wyniosła:⁷³

Rok	Nazwa	Kod rozpoznania wg ICD 10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2012	Pegvisomant	D44.3	2	2	331 340,00
2013	Pegvisomant	D35.0	1	2	705 784,32
2013	Pegvisomant	D44.3	1	2	148 035,00

7. Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii

D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych uwzględniających wnioskowaną technologię. Rekomendacja polska nie wymienia pegvisomantu z nazwy. Pozostałe rekomendacje są pozytywne w odniesieniu do możliwości stosowania pegvisomantu w leczeniu akromegalii.

Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego 2007 – 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.

Medicine Reports 2010 - Terapia za pomocą pegvisomantu jest wskazana, gdy zawiodą inne metody leczenia. Wskazane jest monitorowanie objętości guza u wszystkich pacjentów stosujących pegvisomant. Terapia kombinowana pegvisomantu z analogami somatostatyny wydaje się być równie skuteczna jak monoterapia pegvisomantem i jest tańsza ze względu na niższą dawkę pegvisomantu potrzebną do normalizacji poziomu IGF-I.

Guidelines for Acromegaly Management: An Update 2009 – zaproponowano pięć poziomów postępowania w akromegalii. Poziom czwarty obejmuje postępowanie zależne od wyniku MR. Jeśli nie stwierdzono efektu wzrostu masy – stosuje się antagonistę receptora hormonu wzrostu (GH) pegvisomant (DR), jeśli stwierdza się odrost guza - radioterapię (DR).

French Annales d'Endocrinologie 2009 - Terapię pegvisomantem 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.

⁷³ Pismo NFZ z dnia 12.11.2013r. znak: NFZ/CF/2013/073/0351/W//30938/AA

Australian Prescriber, 2009 - Pegvisomant 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.

Regional Drug and Therapeutics Centre, NHS, 2006 - Pegvisomant 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.

American Association of Clinical Endocrinologists 2011 - Pegvisomant wykazuje pod 90% skuteczność w obniżaniu poziomu IGF-1. By osiągnąć odpowiednią kosztowo-efektywność jego cena powinna być niższa o 1/3. Stosowanie skojarzonej terapii z analogami somatostatyny pozwala zmniejszyć dawkę leków i w konsekwencji koszty.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne wydane przez instytucje zajmujące się oceną HTA.

INAMI 2003-2006, oraz francuski HAS 2004 pozytywnie rekomendują finansowanie pegvisomantu 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.

Dwie rekomendacje Scottish Medicines Consortium 2006 oraz The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC 2006) nie rekomendują finansowania terapii pegvisomantem, ponieważ nie jest kosztowo-efektywna w porównaniu do dostępnych terapii.

D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)

Nie znaleziono w literaturze zastosowań preparatu pegvisomant w niezłośliwych nowotworach nadnerczy.

8. Uwagi dodatkowe

D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)

Nowotwory niezłośliwe przysadki to jedne z częściej występujących guzów w obrębie OUN. W przypadku hormonalnie czynnych guzów leczeniem z wyboru jest usunięcie chirurgiczne. Farmakoterapia pozwala kontrolować objawy choroby, nie jest nakierowana na wyleczenie.

Pegvisomant znajduje zastosowanie w gruczolakach przysadki wydzielających hormon wzrostu.

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych i 4 rekomendacje z zakresu finansowania. Eksperti są zgodni co do skuteczności preparatu pegvisomant w kontrolowaniu przebiegu choroby wyrażonym obniżeniem poziomu IGF-1. Uwagi wymaga możliwość powiększenia się guza po podaniu preparatu.

Kosztowo-efektywność preparatu pegvisomant pozostaje wątpliwa. Zwraca się uwagę na możliwość prowadzenia terapii skojarzonej pegvisomantem i analogami somatostatyny co pozwala zredukować dawkę leków (przyjmowanie codziennie vs. Przyjmowanie 2x w tygodniu) i w konsekwencji również ograniczyć koszty.

D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)

Nowotwory niezłośliwe nadnercza to zróżnicowana grupa chorób. Guzy hormonalnie nieczynne najczęściej są przypadkowym znaleziskiem (incydentaloma). Guzy hormonalnie czynne zaburzą funkcjonowanie organizmu dając objawy chorób charakterystycznych dla nadmiaru danego hormonu. Leczeniem z wyboru jest zabieg chirurgiczny. Leczenie farmakologiczne nastawione jest na ograniczanie objawów, przeciwdziałanie powikłaniom i poprawę jakości życia.

Nie znaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani dotyczących finansowania dla preparatu pegvisomant we wskazaniu D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza).

W dostępnej literaturze (sprawdzono m. in. bazę PubMed) nie odnaleziono doniesień o stosowaniu preparatu pegvisomant we wskazaniu D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza).

8. Załączniki

Załącznik 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Somavert

Załącznik 2. Raport AOTM-OT-0396.