



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**

**Dział Rekomendacji Biura Prezesa**

**Pegvisomant**  
**we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D35.2**  
**(Nowotwór niezłośliwy (przysadka))**

Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych  
realizowanych w ramach programu chemioterapii  
niestandardowej

Raport Nr: AOTM-BP-431-2/2014

Warszawa, 14 marca 2014 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

<b>1.</b>	<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Informacja dotycząca zlecenia MZ.....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Problem decyzyjny .....</b>	<b>7</b>
3.1.	Przedmiot i historia wniosku.....	7
3.2.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji.....	7
3.3.	Problem zdrowotny .....	13
3.1.	Liczebność populacji wnioskowanej.....	15
3.2.	Oceniana technologia medyczna.....	15
3.2.1.	Charakterystyka produktu leczniczego.....	15
3.2.2.	Rekomendacje kliniczne .....	17
3.2.3.	Rekomendacje finansowe .....	24
3.2.1.	Dostępność i stan finansowania w Polsce.....	26
3.3.	Alternatywne technologie medyczne.....	26
<b>4.</b>	<b>Ocena efektywności klinicznej.....</b>	<b>30</b>
4.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	30
4.2.	Wyniki analizy klinicznej.....	30
4.3.	Badania kliniczne w toku.....	33
4.4.	Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie .....	34
<b>5.</b>	<b>Populacja docelowa .....</b>	<b>39</b>
<b>6.</b>	<b>Analiza ekonomiczna.....</b>	<b>40</b>
<b>7.</b>	<b>Opinia ekspertów klinicznych.....</b>	<b>41</b>
<b>8.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>44</b>
<b>9.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>49</b>

## 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 zakłcająca 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 - podwzgorze-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  
Pr1 - prolaktyna  
PTH - parathormon  
PTU - propylotiouracyl  
**RCT** – (*ang. Randomised control trial*) randomizowane badanie kliniczne  
**RD** – (*ang. Risk difference*) różnica ryzyk  
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:

**10 stycznia 2014 r.**

Znak pisma Ministra Zdrowia:

**MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14**

Data wpłynięcia do AOTM zlecenia  
Ministra Zdrowia:

**15 stycznia 2014 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 kodu ICD-10: D35.2

---

### Identyfikacja świadczenia następuje poprzez:

- Rozpoznanie ICD-10:
    - D35.2 Nowotwór niezłośliwy (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

Oczy / 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 10 stycznia 2014 r. znak: -PLA-460-19199-72/DJ/14 (data wpływu do AOTM 15 stycznia 2014 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: C35.2, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Przygotowano raport, zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd 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.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w dniu 6.02.2014 r. z prośbą o dane dotyczące aktualnego finansowania produktu Pegvisomant w rozpoznaniu ICD-10: C35.2. Do chwili zakończenia prac nad raportem odpowiedź nie wpłynęła.

#### 3.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

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

Prezes Agencji w lutym 2011r. wydał rekomendację wskazującą na zasadność usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej (rozumianego, jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert (pegwisomant)”.

Od czasu wydania wspomnianej rekomendacji nie ukazały się żadne nowe dane uzasadniające jej zmianę.

Oceniając w grudniu 2013 r. zasadność finansowania ze środków publicznych pegvisomantu 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: D35.0 (Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)) i D44.3 (Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)), Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, wydał rekomendację uzasadniającą usunięcie wnioskowanego świadczenia z finansowania w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu, zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonistą receptora hormonu wzrostu. Jest wysoce wybiórczy dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, w tym z receptorem dla prolaktyny.

Z uwagi na powyższe w niniejszym raporcie pominięto rozważania będące przedmiotem wcześniejszych stanowisk Rady Przejrzystości.

**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
<p>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 niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert® (pegwisomant)”</p>	<p>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 (pegwisomant)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska</u></p> <p>Pegwisomant, 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 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</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 sierocznego, 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</p>



<p>lecniczego Somavert (pegwisomant)”</p>		<p>wysokimi kosztami, w stosunku do nieznaczących i niepewnych efektów leczenia. Efektywność leczenia w materiałach<sup>2</sup> dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny nie została w wykazana w sposób dostatecznie wiarygodny. Wnioski wyciągane są w oparciu o jedno, niewielkie badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, o krótkim okresie obserwacji oraz w oparciu o badania bez randomizacji, które przedstawiają dowody o niskiej wiarygodności. Zaobserwowanym efektem farmakoterapii jest jedynie obniżenie poziomu IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu typu pierwszego) oraz zmniejszenie nasilenia objawów choroby. Samo uzyskanie wyrównania tego parametru biochemicznego nie jest równoznaczne z uzyskaniem poprawy samopoczucia pacjenta. Należy mieć na uwadze, iż jest to jedynie leczenie objawowe. Terapia z wykorzystaniem preparatu pegwisomant nie zmniejsza rozmiarów guza i nie prowadzi do pełnego wyleczenia. 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</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</p>

<p>świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel®)”</p>		<p>produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel®)”. Wyniki zaprezentowanych dowodów naukowych (pomimo zidentyfikowania pewnych uchybień w metodologii) jednoznacznie potwierdzają skuteczność lanreotydu w leczeniu akromegalii. Wykazano, że lanreotyd Autogel jest lekiem o podobnej efektywności i bezpieczeństwie jak 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 akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną</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 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</p>

octreotidum (Sandostatin®, Sandostatin Lar®)”		akromegalia, na dotychczasowych zasadach, pozwoli uniknąć konsekwencji klinicznych występowania i leczenia powikłań akromegalii oraz skutecznie wpłynie na wydłużenie życia pacjentów i poprawi jego jakość.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 270/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie pegwisomantu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D35.0 i D44.3 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie pegwisomantu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D35.0 i D44.3, realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. <u>Uzasadnienie</u> Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu, zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonist receptoru hormonu wzrostu. Jest wysoce wybiórczy dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, w tym z receptorem dla prolaktyny. Jego stosowanie ma więc podstawy jedynie w gruczolakach przysadki powodujących akromegalię. Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/2011 z dnia 21 lutego 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu sposobu finansowania poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert (pegwisomant)”, gdyż od czasu wydania przedmiotowego stanowiska nie ukazały się żadne nowe dane uzasadniające jego zmianę. Jednocześnie Rada Przejrzystości nie znalazła żadnych danych uzasadniających finansowanie tego preparatu w rozpoznaniu D35.0.	
Rekomendacja nr 188/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie pegwisomantu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D35.0 i D44.3, realizowanego w ramach programu chemioterapii		Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie pegwisomantu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D35.0 i D44.3, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie pegwisomantu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D35.0 i D44.3, realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu, zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonist receptoru hormonu wzrostu. Jest wysoce wybiórczy dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, w tym z receptorem dla prolaktyny. Jego stosowanie ma więc podstawy jedynie w gruczolakach przysadki powodujących akromegalię.

niestandardowej		<p>Prezes Agencji w lutym 2011r. wydał rekomendację wskazującą na zasadność usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej (rozumianego, jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert (pegvisomant)”.</p> <p>Od czasu wydania wspomnianej rekomendacji nie ukazały się żadne nowe dane uzasadniające jej zmianę.</p> <p>Nie odnaleziono w literaturze medycznej zastosowań dla preparatu pegvisomant w niezłośliwych nowotworach nadnerczy.</p>
-----------------	--	---

### 3.3. Problem zdrowotny

#### D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka)

Przysadka jest gruczołem wydzielania wewnętrznego położonym w siodle tureckim na podstawie mózgu. Odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy u ludzi nadzorując, między innymi, tak ważne procesy, jak: wzrost, rozmnażanie i metabolizm. Zbudowana jest z dwóch części: gruczołowej (przedni płat przysadki) i nerwowej (tylny płat przysadki). Większość guzów przysadki rozwija się z części gruczołowej, która jest zbudowana z pięciu typów komórek: somatotropowych (GH), laktotropowych (PRL), kortykotropowych (ACTH), tyreotropowych (TSH) i gonadotropowych (FSH, LH).

Przysadka mózgowa jest "centralnym" gruczołem wewnątrzwydzielniczym organizmu, gdyż produkuje hormony "sterujące" pracą innych gruczołów dokrewnych. Nie spotyka się w praktyce guzów złośliwych (tworzących inwazyjne przerzuty odległe).<sup>1</sup>

Guzy przysadki to prawie zawsze łagodne gruczolaki klasyfikowane według wielkości i komórki pochodzenia. Zmiany mniejsze niż 1 cm zalicza się do mikrogruczolaków (microadenomas), większe zmiany to makrogruczolaki (macroadenomas). Prolaktyna, hormon adrenokortykotropowy, hormon stymulujący tarczycę, hormon luteinizujący, hormon filikulotropowy, hormon wzrostu są wydzielane przez komórki z przedniego płata przysadki i guz może tworzyć się z każdego z tych typów komórek.

Pacjentów z guzami przysadki charakteryzują:

- nadmierne wydzielanie hormonów (na przykład, prolaktynoma, Choroba Cushinga, akromegalia),
- objaw efektu masy spowodowany uciskiem guza na sąsiednie struktury (na przykład defekty w polu widzenia),
- niedobory hormonu wywołane przez nowotwór uszkodzający inne rodzaje komórek w przysadce.

Guzy mogą być również wykrywane przypadkowo w obrazowaniu radiologicznym.<sup>2</sup>

#### Epidemiologia

Gruczolaki przysadki wg różnych źródeł stanowią od 10 do 25% wykrywanych guzów mózgu. 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.<sup>3</sup>

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%).<sup>4</sup>

#### 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.<sup>5</sup>

#### 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 mięszzowych. W akromegalii powiększenie nie dotyczy kości długich i nadmierny wzrost dotyczy tkanek miękkich oraz kości dłoni, stóp oraz twarzy (pogróbienie rysów twarzy, powiększenie dłoni i stóp).

<sup>1</sup> ██████████, endokrynolog, specjalista chorób wewnętrznych, Kraków

<sup>2</sup> Drug treatment of pituitary tumours, Ee Mun Lim, Aust Prescr 2009;32:19–21. Drug treatment of pituitary tumours, Ee Mun Lim,, Australian Prescriber, 2009

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

<sup>4</sup> Źródło: AOTM-OT-0396

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

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 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.<sup>6,7,8</sup>

Szacuje się, że u pacjentów z gruczolakiem przysadki wydzielającym GH, występuje dwukrotnie zwiększone ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia, i 2-3 razy większe ryzyko wystąpienia raka układu pokarmowego.<sup>9</sup>

Zmiany dotyczące układu rozrodczego związane są z zaburzeniami erekcji u mężczyzn i nieregularnymi miesiączkami u kobiet.<sup>10</sup>

### 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.<sup>11,12</sup>

### 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:<sup>13,14,15</sup>

- 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.<sup>16</sup> Nie zmniejsza wielkości guza, w niektórych przypadkach dochodzi do zwiększenia wymiarów.<sup>17, 18</sup>

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Kumar, Cotran, Ramsey. Układ dokrewny. W: Robbins patologia. Wydanie 1 polskie. Wrocław 2005. s. 823-863. ISBN 83-89581-92-2

<sup>8</sup> Hasnain M Khandwala. Acromegaly Clinical Presentation. Dostępny online: <http://emedicine.medscape.com/article/116366-clinical>. Dostęp: 13.12.2013

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> Kumar, Cotran, Ramsey. Układ dokrewny. W: Robbins patologia. Wydanie 1 polskie. Wrocław 2005. s. 823-863. ISBN 83-89581-92-2

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> Hasnain M Khandwala. Acromegaly Clinical Presentation. Dostępny online: <http://emedicine.medscape.com/article/116366-clinical>. Dostęp: 13.12.2013

<sup>15</sup> Marianne Andersen . GH excess: diagnosis and medical therapy . European Journal of Endocrinology (2014) 170, R31–R41

<sup>16</sup> 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 .

<sup>17</sup> 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 .

<sup>18</sup> Marianne Andersen . GH excess: diagnosis and medical therapy . European Journal of Endocrinology (2014) 170, R31–R41.

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 dodatkowe badania obrazowe 78,8% nie wykazało zmiany wielkości guza, u 12,6% wykazało zwiększenie, a 7,2% zwiększenie wymiarów guza.<sup>19</sup>

Do najczęstszych objawów niepożądanych jednoznacznie związanych z lekiem należały podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych i odczyny miejscowe po podaniu.<sup>20</sup>

Największe trudności w leczeniu guzów przysadki spowodowane są ciężkimi objawami klinicznymi wynikającymi z aktywności hormonalnej tych guzów (akromegalia, choroba Cushinga), oraz ich wewnątrzczaszkowa lokalizacja i trudności w doszczętnym, i nie okaleczającym pacjenta, usunięciu tych guzów, a także ich nawrotowość.<sup>21</sup>

### 3.1. Liczebność populacji wnioskowanej

#### D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka)

Wyniki badań epidemiologicznych prowadzonych w Belgii, w dwóch regionach obejmujących łącznie 45 tys. mieszkańców, przedstawione na zjeździe ENEA w Sorrento (kwiecień 2004 r.) wskazały, że w tej populacji częstość występowania jawnych klinicznie guzów przysadki wynosi 0,1% (1 przypadek na 1000 mieszkańców).

Gruczolaki przysadki należą do dość powszechnie występujących nowotworów i stanowią ok. 15% guzów wewnątrzczaszkowych u ludzi. W badaniach autopsyjnych guzy te stwierdza się aż u 25% populacji, ale tylko jedna trzecia tych nowotworów manifestuje się klinicznie.<sup>22</sup>

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

**Wskazania te nie są przedmiotem rozważań przywołanych w niniejszym raporcie.**

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

Źródło: AOTM-OT-0396

### 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

<sup>19</sup> J. van der Lely, Beverly M. K. Biller, Thierry Brue, Michael Buchfelder, Ezio Ghigo, Roy Gomez, Judith Hey-Hadavi, Frida Lundgren, Natasa Rajjic, 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 .

<sup>20</sup> J. van der Lely, Beverly M. K. Biller, Thierry Brue, Michael Buchfelder, Ezio Ghigo, Roy Gomez, Judith Hey-Hadavi, Frida Lundgren, Natasa Rajjic, 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 .

<sup>21</sup> Molekularne aspekty guzów przysadki. *Gabriela Melań-Mucha. Zakład Endokrynologii Doświadczalnej i Diagnostyki Hormonalnej, Instytut Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. IV Konferencja Sekcji Endokrynologii Molekularnej PTE, Poznań, 2-3.10.2004*

<sup>22</sup> Molekularne aspekty guzów przysadki. *Gabriela Melań-Mucha. Zakład Endokrynologii Doświadczalnej i Diagnostyki Hormonalnej, Instytut Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. IV Konferencja Sekcji Endokrynologii Molekularnej PTE, Poznań, 2-3.10.2004*

	analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-I lub nie tolerowali oni takiej terapii.
<b>Mechanizm działania</b>	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. <b><u>Pegwisomant jest wysoce wybiórczy dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, w tym z receptorem dla prolaktyny.</u></b> 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).
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	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 IGFI 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.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych
<b>Opakowanie i postać farmaceutyczna</b>	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.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania
<b>Data pierwszej rejestracji i przedłużenia</b>	13/11/2002. Data przedłużenia pozwolenia: 20/09/2007; EU/1/02/240/001
<b>Lek sierocy</b>	Pegwisomant uzyskał status leku sierocęgo 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 10 rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania substancji pegvisomant we wskazaniu D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka).

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](http://www.english.prescrire.org)
- KCE - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be>
- NGC - National Guideline Clearinghouse [www.guideline.gov](http://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](http://www.tripdatabase.com)

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

Daty wyszukiwania: do 13.02.2014

### Tabela 2. Rekomendacje kliniczne dla technologii wnioskowanej

**Tabela 3. Rekomendacje kliniczne dla technologii wnioskowanej**  
**D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka)**

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Alberta Health Service Alberta Provincial CNS Tumour Team CLINICAL PRACTICE GUIDELINE CNS-006<sup>23</sup></p>	<p>PITUITARY ADENOMAS August, 2012</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego literatury, metaanaliz, publikacji badań RCT i badań klinicznych</p>	<p><b>Gruzołaki wydzielające prolaktynę - PRL-Secreting Adenomas:</b> 1. Podstawowym leczeniem jest terapią agonistą dopaminy, takim jak bromokryptyna lub kabergolina. 2. Operacja jest wskazana w przypadku pacjentów z objawami postępu choroby lub bez odpowiedzi lub nietolerancji dla agonisty dopaminy. 3. Radioterapia jest stosowana niekiedy w przypadku niepowodzenia leczenia agonistą dopaminy i operacji lub gdy u pacjenta rozwinię się nietolerancji agonisty dopaminy.</p> <p><b>Gruzołaki wydzielające ACTH-Secreting Adenomas:</b> 4. Podstawowym leczeniem jest leczenie operacyjne z podejściem przezklinowym. 5. Ponowna operacja lub radioterapia może być rekomendowana po niekompletnym usunięciu guza lub uporczywie utrzymującej się chorobie.</p> <p><b>Gruzołaki wydzielające hormon wzrostu lub tyreotropinę - GH- and TSH-Secreting Adenomas:</b> 6. Standardowe opcje terapeutyczne obejmują zabieg chirurgiczny, bromokryptynę, analogi somatostatyny (oktreotyd), antagonistów hormonu wzrostu, lub zabieg chirurgiczny plus pooperacyjną radioterapię. Maksymalna redukcja poziomu hormonu wzrostu może nie być zauważalna przez lata po zakończeniu radioterapii, podczas których leczenie farmakologiczne może nadal być konieczne.</p> <p><b>Gruzołaki niewydzielnicze- Non-Functioning Adenomas:</b> 7. Chirurgiczne usunięcie (zazwyczaj z podejścia przezklinowego) są wskazane u pacjentów z powiększającym się guzem lub widocznymi zmianami. 8. Radioterapia lub kontynuacja obserwacji jest rekomendowana przy niekompletnie usuniętych gózach.</p> <p><b>Ostatnie dane wstępne obejmujące zastosowanie antagonisty receptora GH <u>pegwisomant</u> sugerują, że jest skuteczny w leczeniu gruczolaków wydzielających GH skutecznie kontroluje poziom IGF-1 u 90 % pacjentów. Jednak <u>pegwisomant</u> nie wydaje się, aby miał wpływ na samego guza, długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa nie zostały jeszcze udostępnione, a koszt leku jest ograniczeniem w wielu sytuacjach.</b></p>
<p>The Endocrine Society's Clinical</p>	<p>Pituitary Incidentaloma: An</p>	<p>Rekomendacja wydana na</p>	<p>Zaleca się, aby pacjenci z guzkami przysadki (incidentaloma) przeszli pełne badanie fizykalne, ocenę laboratoryjną, badanie przesiewowe nadmiernego wydzielania hormonu i niedoczynności przysadki, badanie pola widzenia, jeśli</p>

<sup>23</sup> [www.albertahealthservices.ca](http://www.albertahealthservices.ca)

Guidelines The Endocrine Society, 2011 <sup>24</sup>	Endocrine Society Clinical Practice Guideline	podstawie przeglądu systematycznego literatury, metaanaliz, publikacji badań RCT i badań klinicznych	zmiana opiera się o nerwy wzrokowe lub skrzyżowania. Zaleca się, aby pacjenci nie spełniający kryteriów chirurgicznego usunięcia byli monitorowani poprzez neuroobrazowanie (co 6 mcy dla makroincidentaloma i co rok dla mikro incidentaloma, następnie coraz rzadziej, jeśli rozmiar nie ulega zmianie) Rekomenduje się by pacjenci z incidentaloma przysadki kierowani byli na zabiegi chirurgiczne jeśli posiadają deficyty pola widzenia, symptomy kompresji i inne o ile nie wynikają z występowania prolaktynoma. <b>Wytyczne nie wymieniają <u>pegvisomantu</u> z nazwy.</b>
European Society of Endocrinology and The Pituitary Society The Endocrine Society's Clinical Guidelines 2011 <sup>25</sup>	Diagnosis & Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline		Wytyczne praktyki klinicznej dotyczą diagnozowania i leczenie pacjentów z podwyższonym poziomem prolaktyny. Obejmują one oparte na dowodach podejścia do oceny przyczyny hiperprolaktynemii, hiperprolaktynemii polekowej i leczenia prolaktynoma u ciężarnych i niebędących w ciąży. <b>Leczenie prolactinoma</b> 1. Rekomenduje się agonistów dopaminy w celu uzyskania niższego poziomu prolaktyny, zmniejszenia wielkość guza i przywrócenia czynności gonad u chorych z objawowym mikrogruczolakiem wydzielającym prolaktynę lub makrogruczolakiem. Zaleca się stosowanie kabergoliny zamiast innych agonistów dopaminy z uwagi na większą efektywność w normalizacji poziomu prolaktyny, jak również większą możliwość zmniejszenia się guza przysadki 2. Sugeruje się, aby lekarze nie leczyli bezobjawowych microprolactinomas agonistami dopaminy. Sugerujemy leczenie agonistami dopaminy lub dostępną antykoncepcją pacjentki miesiączkujące. 3. Sugerujemy, że biochemiczne leczenie może być zawężone do obserwacji lub przerwane u pacjentów, którzy leczonych agonistami dopaminy przez co najmniej dwa lata, który nie mają podwyższonego poziom prolaktyny w surowicy oraz nie mają widocznego guza na MRI. <b>Oporne i złośliwe prolactinoma</b> 4. U pacjentów z objawami, którzy nie osiągają normalnego poziomu prolaktyny lub wykazują znaczne zmniejszenie rozmiarów guzów w wyniku stosowania standardowych dawek agonisty dopaminy (oporne prolactinoma), zaleca się raczej zwiększenie dawki niż skierowanie pacjenta do chirurga. 5. Rekomenduje się, aby pacjentów opornych na bromocriptine przestawić na cabergoline. 6. Sugeruje się, aby lekarze proponowali przezklinowe zabiegi pacjentom z objawami prolaktynoma, którzy nie tolerują dużych dawek kabergoliny lub nie reagują na terapię agonistą dopaminy. Pacjentkom nietolerującym doustnej bromokryptyny forma dopochwowa może być podawana. Pacjentom, u których nie powiódł się zabieg chirurgiczny lub chorują na aagresywną lub złośliwą prolaktynomę, sugeruje się napromienianie. 7. Pacjentom ze złośliwą prolaktynomą sugeruje się terapię <u>temozolomidem</u> . <b>Wytyczne nie wymieniają <u>pegvisomantu</u> z nazwy.</b>
Ee Mun Lim,	Drug treatment of		Gruczolaki wydzielające GH stanowią 20% guzów przysadki. Leczenie ma na celu: usunięcie guza i symptomów

<sup>24</sup> *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(4):894-904, 2011.

<sup>25</sup> *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, February 2011, 96(2): 273-288.

Australian Prescriber, 2009	<b>pituitary tumours</b>		związanych z jego rozmiarem; normalizację wydzielania hormonu wzrostu i IGF-1; zapobiegnięcie stopniowemu zniekształceniu, wzrostowi kości i zapaleniu kości i stawów; poprawę zaburzeń metabolicznych i sercowo-naczyniowych. <b>Leczenie chirurgiczne jest podstawą terapii</b> , powoduje poprawę u >80% pacjentów z mikrogruczolakiem. <b>Tylko około 50% pacjentów z makrogruczolakiem może być leczonych chirurgicznie</b> . 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. <b>Pegwisomant</b> 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: <i>AOTM-OT-0396</i>
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 skłonność do bezdechu sródennego, co ma znaczenie przy intubacji chorych i w opiece okołoperacyjnej. Rekomendacja dotyczy pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego usunięcia guza. W przypadku mikrogruczolaka leczenie powinno trwać co najmniej 3 miesiące, a w przypadku makrogruczolaka co najmniej 6 miesięcy przed leczeniem operacyjnym.  Uwaga: PTE zwraca uwagę na kontrowersje w publikacjach, dotyczące celowości przedoperacyjnego zastosowania analogów somatostatyny w akromegalii. Argumentem przeciw takiemu postępowaniu jest fakt, iż poprzednie badania potwierdzające liczne korzystne efekty zastosowania analogów somatostatyny przed operacją tj. zmniejszenie guza przysadki, przeprowadzane były na zbyt małych grupach, dlatego też ich wyniki należy traktować rozważnie. Zwłaszcza jeśli wyniki uzyskane w tych badaniach były nieistotne statystycznie. Źródło: <i>AOTM-OT-0396</i>
V. Vasilev, A. Daly, S. Zachariewa, A. Beckers, F1000 Medicine Reports 2010	Management of acromegaly,	Publikacja oparta jest na najnowszych wytycznych dotyczących akromegalii, a także na	Publikacja oparta jest na najnowszych wytycznych dotyczących akromegalii, a także na dodatkowych badaniach. Podany ogólny schemat leczenia jest spójny z innymi wytycznymi.  <b>Terapia za pomocą pegwisomantu jest wskazana, gdy zawiodą inne metody leczenia.</b> Według wczesnych badań lek skutecznie normalizuje poziom IGF-I u 97% pacjentów, ale niedawne badanie prospektywne wykazało, że takie odsetki wyleczeń są trudne do uzyskania w warunkach klinicznych. Mechanizm działania leku zwiększa obawy o ewentualny wzrost guza, ale ostatnie badania uspokajają pod tym względem (ACROSTUDY, Buhk 20101). Wskazane jest monitorowanie objętości guza u wszystkich pacjentów stosujących pegwisomant. Terapia kombinowana

		<p>dodatkowych badaniach</p>	<p>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>
<p>S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A. B. Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M. L. Vance, K. Ho and A. Giustina, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009</p>	<p>Guidelines for Acromegaly Management: An Update,</p>		<p>Rekomendacje zawarte w dokumencie zostały podzielone na stopnie, z zastosowaniem systemu GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), w zależności od jakości dowodów, jako: 1) bardzo niskiej jakości (very low quality - VLQ) - jedynie opinia eksperta z jednym bądź z małą liczbą badań bez grupy kontrolnej, 2) niskiej jakości (low quality - LQ) - duża seria badań bez grupy kontrolnej, 3) średniej jakości (moderate quality - MQ) - jedno badanie lub mała liczba dużych badań bez grupy kontrolnej lub metaanaliz, 4) wysokiej jakości (high quality - HQ) - badania z grupą kontrolną lub duża seria obszernych badań bez grupy kontrolnej z dostatecznie długim okresem obserwacji. Rekomendacje zostały sklasyfikowane jako słabe (discretionary recommendations - DR), jeśli były oparte na dowodach VLQ lub LQ oraz silne (strong recommendations - SR), jeśli były oparte na dowodach MQ i HQ.</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. <b>Jeśli nie stwierdzono efektu wzrostu masy – stosuje się antagonistę receptora hormonu wzrostu (GH) pegwisomant (DR), jeśli stwierdza się odrost guza - radioterapię (DR).</b> Poziom piąty obejmuje monitorowanie (SR) i ewentualnie - decyzję o ponownym zastosowaniu leczenia chirurgicznego (SR). W przedstawionym postępowaniu pod pojęciem kontroli rozumie się ocenę stężenia GH oraz IGF-I w surowicy. <i>Źródło: AOTM-OT-0396</i></p>
<p>French Annales d'Endocrinologie 2009</p>	<p>French consensus on the management of acromegaly</p>	<p>Rekomendacje opisują nie tylko dostępne sposoby leczenia, ale określają szczegółowo sposób rozpoznania choroby, zalecane badania, sposób interpretacji</p>	<p>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</p>

		<p>wyników (również w przypadku współwystępowania innych chorób).</p>	<p>zalecane w pierwszej linii leczenia u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne jest wykluczone ze względu na inwazyjny charakter makrogruczolaka nie uciskającego nerwu wzrokowego lub gdy pacjent odmawia operacji lub jest ona przeciwwskazana. W drugiej linii leczenia analogi są zalecane w przypadku niepowodzenia po leczeniu operacyjnym. Agoniści dopaminy powodują normalizację stężenia IGF-I u 20% pacjentów. Czasami powodują znaczącą redukcję stężenia GH, ale bez normalizacji stężenia IGF-I. Mogą być zastosowane w obecności mieszanego gruczolaka wydzielającego GH i prolaktynę oraz gruczolaka wydzielającego małe ilości GH a także w przypadku utrzymywania się 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 przeciwciała antypegwisomantu, jednakże nie wydaje się, że mają one wpływ na przebieg leczenia. Jeśli chodzi o działania niepożądane terapii pegwisomantem, zaobserwowano w niektórych przypadkach powiększenie się objętości guza u pacjentów (pacjentów nie poddano uprzednio radioterapii). Nie wykazano związku przyczynowego pomiędzy leczeniem pegwisomantem i wzrostem guza. należy brać pod uwagę możliwość naturalnego wzrostu nowotworów, niektóre z nich są odporne na terapię analogami somatostatyny i stąd mogą mieć bardziej agresywny charakter. Odnotowano także w niektórych przypadkach wystąpienie zapalenia wątroby spowodowane leczeniem, które u niektórych pacjentów ustąpiło bez konieczności przerywania leczenia, stąd zaleca się przeprowadzanie testów funkcji wątroby przed terapią i w trakcie. <b>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.</b> 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>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 rosła zależnie od dawki i wyniosła 82% osób leczonych przy pomocy 20 mg/dzień pegwisomantu. Wzrastające dawki leku istotnie statystycznie redukowały poziom IGF-I w porównaniu do placebo. W 18 miesięcznym przedłużeniu badania normalne stężenie IGF-I zostało osiągnięte u 97% pacjentów leczonych przez okres 12 miesięcy lub dłuższy. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: astenia, ból głowy, pocenie się i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Leczenie przy pomocy pegwisomantu 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. <b>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.</b> Źródło: <i>AOTM-OT-</i></p>

			0396
American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly—2011 update.	medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly		<p>Pegvisomant wykazuje podaną 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.</p> <p><b>W grupie pacjentów nieodpowiadających na leczenie pegvisomatem jest efektywny w normalizacji poziomu IGF1. U pacjentów częściowo odpowiadających na leczenie analogami somatostatyny uzasadnione jest włączenie do terapii pegvisomatem 2 razy w tygodniu.</b></p> <p>Ze względu na ryzyko powiększenia się guza sugeruje się monitorowanie poprzez wykonywanie dodatkowych badań MRI.<sup>26</sup></p>

<sup>26</sup> 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

### 3.2.3. Rekomendacje finansowe

W wyniku wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych pegvisomant we wskazaniu D35.2 nowotwór niezłośliwy (przysadka) nie odnaleziono żadnych badań dotyczących skuteczności pegvisomantu we wnioskowanym wskazaniu.

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: pituitary adenoma, pituitary gland, pegvisomant, pituitary tumour, somavert.

Daty wyszukiwania: do 14.02.2014 r.

**Tabela. Rekomendacje refundacyjne dla technologii wnioskowanej**  
**D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka)**

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS, maj 2013	Traitement de l'acromégalie chez des patients qui ont eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie et chez lesquels un traitement médical approprié par les analogues de la somatostatine n'a pas normalisé les concentrations en IGF-I ou n'a pas été toléré.	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Ograniczona wartość kliniczna w leczeniu <b>akromegalii</b></p> <p>SOMAVERT AMM u pacjentów z akromegalią, których reakcja na leczenie operacyjne i / lub radioterapię jest niewystarczająca a analogi somatostatyny, nie powodowały normalizacji stężenia IGF-1 lub były źle tolerowane. Normalizacja IGF-1 jest w praktyce mniejsza niż w próbach klinicznych, a także brak zmian w innych parametrach i biorąc pod uwagę jakość śledzenia badania zbierania danych pacjentów są niewystarczające, Komisja nie mogła wykluczyć przejrzystość na solidnych danych. Wartość terapeutyczna SOMAVERT jest niski w wskazaniem AM.</p> <p>Jako trzecia linia leczenia.</p> <p>Refundacja 100%</p>
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)	<p><b>Rekomendacja negatywna.</b></p> <p>Pegwisomant nie jest zalecany do stosowania w NHS Scotland w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie operacyjne i / lub radioterapię i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie było tolerowane. Pegwisomant obniża poziom IGF-1 i znacznie poprawia niektóre objawy kliniczne akromegalii. Uznaje się, że jest to lek sierocy, ale nie zademonstrowano jego przewagi z ekonomicznego punktu widzenia. Rekomendacja jest analogiczna z rekomendacją wydaną w 2005 roku. Źródło: AOTM-OT-0396</p>



<p>The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC), sierpień 2006</p>	<p>Pegvisomant (Somavert)</p>	<p><b>Rekomendacja negatywna.</b></p> <p>Uzasadnienie: Nie wykazano, że terapia pegwisomantem jest kosztowo-efektywna w porównaniu do dostępnych terapii. Wykazano skuteczność leku u pacjentów, którzy nie zawsze odpowiadali na leczenie agonistami dopaminy i analogami somatostatyny. Argumentowano, iż koszt leku na chorobę rzadką jest wysoki ze względu na małą liczbę pacjentów. Z drugiej strony refundacja pegwisomantu mogłaby wywołać pytania o jej słuszność jeśli inne leki, które nie są kosztowo-efektywne nie są refundowane. W 12-tygodniowym badaniu RCT pegwisomant w dawce 20 mg/dzień spowodował normalizację poziomu IGF-I u 82% pacjentów, placebo odpowiednio u 10%. Odnotowano znamienne statystycznie poprawę w odniesieniu do oceny obrzęku tkanek miękkich, nadmiernego pocenia się i zmęczenia i nie odnotowano różnic pomiędzy interwencjami odnośnie jakości życia ocenianej wg kwestionariusza SF-36. Ponadto pomimo tego, że lek powoduje obniżenie poziomu IGF-I pojawia się wątpliwość czy zastępczy punkt końcowy (surogat) jak poziom IGF-I, ocenia poprawę wyników klinicznych jak np. przeżycie. Zastrzeżenia budzi także fakt, iż lek oceniono w 12-tygodniowym badaniu RCT, pomimo faktu iż akromegalia jest chorobą przewlekłą, stąd nie wiadomo nic o długofalowych skutkach terapii. Według analizy ekonomicznej przedłożonej przez producenta oszacowany koszt 1 roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wyniósł 137 tys. \$, jednakże może on być istotnie niedoszacowany ze względu na przyjęte niepewne założenia, które nie są poparte danymi klinicznymi (że pegwisomant będzie znacząco zwiększał przeżycie, jakość życia ulegnie istotnemu zwiększeniu, oraz że będzie stosowany bez analogów somatostatyny). Źródło: <i>AOTM-OT-0396</i></p>
<p>HAS, styczeń 2004, grudzień 2010,</p>	<p>Somavert 10, 15, 20 mg</p>	<p><b>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.</b></p> <p>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></p>
<p>INAMI Styczeń 2004, wrzesień 2006 15 i 20 mg; czerwiec 2003,</p>		<p><b>Rekomendacja pozytywna w leczeniu akromegalii.</b></p> <p>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</p>

wrzesień 2006, 10mg; Styczeń 2004, 20 mg		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 <b>akromegalią</b> 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>
---	--	---

### 3.2.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Produkt leczniczy Somavert jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W ramach procesu analitycznego w dniu 6 lutego 2014 r. wystąpiono do NFZ o dane kosztowe dotyczące finansowania produktu leczniczego Somavert ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

**Do chwili zakończenia niniejszego raportu odpowiedź NFZ nie wpłynęła.**

W leczeniu akromegalii ze środków publicznych finansowane są preparaty: Lanreotidum (Somatuline Autogel); Octreotidum (Sandostatin, Sandostatin Lar) wydawane za opłatą ryczałtową, z dopłatą świadczeniobiorcy; Bromocriptinum (Bromergon), jako inhibitor wydzielania prolaktyny, wydawany jest za opłatą ryczałtowa.

### 3.3. Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne interwencje rekomendowane w D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka)

Podstawowym celem leczenia guzów przysadki jest korekcja nadmiernej hormonalnej czynności wydzielniczej oraz redukcja rozmiaru guza w celu zapobieżenia uszkodzeniom tkanek przysadki oraz struktur sąsiednich, jakim jest skrzyżowanie nerwów optycznych.

Leczenie guzów przysadki ułatwiły zaawansowane techniki chirurgiczne poprzez dojście przezklinowe oraz radioterapia, a także rozwój skutecznych metod farmakoterapii we wskazaniu prolaktynoma oraz akromegalia. Agoniści dopaminy są pierwszą linią leczenia stosowaną w prolaktynoma, a analogi somatostatyny są często stosowane w leczeniu akromegalii.<sup>27</sup>

Chirurgia, radioterapia jest leczeniem radykalnym z wyboru.<sup>28 29</sup>

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<sup>30 31</sup>

<sup>27</sup> Ee Mun Lim, Aust Prescr 2009;32:19–21)

<sup>28</sup> Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitzs. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1541-1717.

<sup>29</sup> Marianne Andersen . GH excess: diagnosis and medical therapy . European Journal of Endocrinology (2014) 170, R31–R41

<sup>30</sup> 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 .

<sup>31</sup> Marianne Andersen . GH excess: diagnosis and medical therapy . European Journal of Endocrinology (2014) 170, R31–R41

- Agoniści dopaminy - skuteczność w obniżaniu IGF-1 i redukcji obj. guza < 20%<sup>32</sup>
- Terapia skojarzona analogami somatostatyny i pegvisomantem (mniejsze dawki) – porównywalna do monoeterapii pegvisomatem skuteczność obniżania poziomu IGF-1, redukcja wielkości guza.<sup>3334</sup> 11]

---

<sup>32</sup> Hasnain M Khandwala. Acromegaly Clinical Presentation. Dostępny online: <http://emedicine.medscape.com/article/116366-clinical>.  
Dostęp: 13.12.2013

<sup>33</sup> 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 .

<sup>34</sup> 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

**Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r.**

**Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.**

A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na recepte w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bromocriptinum	Bromergon, tabl., 2,5 mg, 30 tabl.	62.0, Leki ginekologiczne - inhibitory wydzielania prolaktyny - bromokryptyna	14,04	14,74	19,19	19,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,2
	Bromocorn, tabl., 2,5 mg, 30 tabl.		12,3	12,92	17,37	17,37				
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 amp.-strz.	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	3 568,54	3746,97	3 819,38	3 577,85	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	244,73
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 amp.-strz.a 0,5 ml		4 460,40	4683,42	4 770,46	4770,46				4,27

Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	32,4	34,02	44,19	44,19	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,2
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml		43,2	45,36	59,53	59,53		3,2		
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg		6480	6804	6917,55	6917,55		4,57		
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg		4320	4536	4621,2	4611,7		12,7		
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg		2160	2268	2324,85	2305,85		22,2		

## 4. Ocena efektywności klinicznej

### 4.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania pegvisomantu rozpoznaniu ICD-10: D35.2, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznych:

- PubMed via Medline
- Cochrane Library
- Embase via Ovid

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, w kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** chorzy z rozpoznaniem: D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka)

**Interwencja:** pegvisomant, somavert

**Komparator:** nie ograniczono

**Punkty końcowe:** nie ograniczono

**Rodzaj publikacji:** nie ograniczono

**Dodatkowe ograniczenia:** Ze względu na ograniczenia czasowe nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty. Przy wyszukiwaniu uwzględniono ograniczenia językowe – włączano publikacje jedynie w języku polskim i angielskim.

Opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

**Tabela 4. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu (opracowanie własne)**

PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	chorzy z rozpoznaniem: D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka); (pituitary adenoma(s), pituitary tumour(s))	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia, populacja chorych na gigantyzm, akromegalię
Interwencja	pegvisomant, somavert	Inna niż pegvisomant, somavert, monoterapia
Komparator	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metaanalizy, przeglądy systematyczne, przeglądy niesystematyczne,</li> <li>• w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych, badania eksperymentalne (RCT),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• artykuły pogładowe, opinie,</li> <li>• badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii;</li> <li>• badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej</li> <li>• opisy przypadków</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w językach: angielskim, polskim,</li> <li>• badania na ludziach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w innych językach niż te podane w kryteriach włączenia;</li> <li>• badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i>, bądź liniach komórkowych</li> <li>• publikacje w formie abstraktów</li> </ul>

Data ostatniego wyszukiwania: 12.03.2014 -

### 4.2. Wyniki analizy klinicznej

#### D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka)

W wyniku wyszukiwania w bazach informacji medycznych zidentyfikowano:

- w bazie Pubmed 10 publikacji, z których 8 dotyczyło zastosowania pegvisomantu, jako wybiórczego antagonisty receptora hormonu wzrostu, jeden był opisem przypadku leczenia gruczolaka przysadki mózgowej wydzielającego somatotropinę i tyreotropinę, leczonego terapią

kombinowaną: oktreotyd i pegwisomant, jeden był przeglądem literatury w latach 1981 - 2010 r. rzadkich przypadków leczenia somatotropinoma w pediatrii.

- W bazie Cochrane Database zidentyfikowano 4 publikacje (po jednej publikacji) dotyczące wyszukiwanych haseł. Ponieważ publikacje dotyczyły w dwóch przypadkach postępowania w akromegalii, w jednym cukrzycy, i w jednym torbieli o umiejscowieniu czaszkowogardłowym, nie zostały włączone do niniejszego raportu.
- W bazie Embase via Ovid zidentyfikowano atlas guzów przysadki przydatny w leczeniu chirurgicznym „Color Atlas for the Surgical Treatment of Pituitary Adenomas In this atlas we summarize our many years’ experiences in pituitary operations. Author(s): Wang, Ren-zhi Publisher: People's Medical Publishing House

Zidentyfikowane publikacje nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu.

Z uwagi na brak dodatkowych danych wykorzystano informacje prezentowane w raportach:

- 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.<sup>35</sup>, styczeń 2011, oraz raporcie
- Nr AOTM- BP-431-20-2013 Pegwisomant w rozpoznaniach ICD-10: D35.0 i D44.3 - Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013, grudzień 2013;

gdzie 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

---

<sup>35</sup> Raport Nr: AOTM-OT-0396 Somavert (pegwisomant) w leczeniu akromegalii Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

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.

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 Pegvisomant 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 badań obserwacyjnych można wnioskować, że pełna skuteczność pegwisomantu w redukcji stężenia IGF-1 występuje po co najmniej roku leczenia, tak krótki okres obserwacji uniemożliwia także długoterminową porównawczą ocenę bezpieczeństwa;
- 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 pegwisomantem wykazywali oporność na analogi somatostatyny;
- o Nie odnaleziono prób klinicznych oceniających wpływ pegwisomantu 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.

### 4.3. Badania kliniczne w toku

**Przeprowadzono przegląd bazy danych ClinicalTrials.gov oraz Current Controlled Trials. Jako słowo kluczowe wykorzystano pegvisomant. Łącznie odnaleziono 28 rekordów dotyczących badań nad pegwisomantem.** 16 badań ukierunkowanych jest na stosowanie pegwisomantu w akromegalii w mono lub politerapii z analogami somatostatyny, 9 badań dotyczyło stosowania pegwisomantu w związku z występowaniem deficytu lub nadmiaru hormonu wzrostu i powiązań z IGF-1, 2 badania mają ocenić bezpieczeństwo, tolerancję i biodostępność pegwisomantu i prowadzone są na zdrowych pacjentach. Jedno badanie dotyczy zastosowania figitumumabu wraz z pegwisomantem w leczeniu zaawansowanych guzów litych jelita grubego, płuc, piersi, gruczołu krokowego oraz mięsaków.

**Nie odnaleziono** żadnych badań dotyczących skuteczności pegwisomantu we wskazaniu D35.2 nowotwór niezłośliwy (przysadka).

Data wyszukiwania: do 17.02.2014 r.

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

Numer NCT:	NCT01893866
Tytuł:	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:	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01893866?term=pegvisomant&amp;rank=14">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01893866?term=pegvisomant&amp;rank=14</a>
Numer NCT:	NCT01538966
Tytuł:	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:	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01538966?term=pegvisomant&amp;rank=8">clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01538966?term=pegvisomant&amp;rank=8</a>
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:	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00658879?term=pegvisomant&amp;rank=11">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00658879?term=pegvisomant&amp;rank=11</a>

#### 4.4. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Źródła danych do oceny bezpieczeństwa:

Strony internetowe	<b>Bezpieczeństwo</b>
	<a href="http://www.isoonline.org/">http://www.isoonline.org/</a>
	<a href="http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/">http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/</a>
	<a href="http://www.npsa.nhs.uk/">http://www.npsa.nhs.uk/</a>
	<a href="http://www.fda.gov/medwatch/index.html">http://www.fda.gov/medwatch/index.html</a>
	<a href="http://www.mhra.gov.uk/index.htm">http://www.mhra.gov.uk/index.htm</a>
	<a href="http://adisonline.com/drugsafety/pages/default.aspx">http://adisonline.com/drugsafety/pages/default.aspx</a>

<a href="http://www.who-umc.org/DynPage.aspx">http://www.who-umc.org/DynPage.aspx</a>
<a href="http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa">http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa</a>
<a href="http://www.medsafe.govt.nz/">http://www.medsafe.govt.nz/</a>
<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp</a>
<a href="http://www.npsa.nhs.uk/">http://www.npsa.nhs.uk/</a>

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.<sup>36</sup>

#### **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 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 gruczołaka 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.<sup>37</sup>

---

<sup>36</sup> Health\_Canada, Risk of liver problem with the use of Somavert (pegvisomant) in combination with a somatostatin analogue for the treatment of acromegaly.

<sup>37</sup> Pegvisomant a last resort in acromegaly, Rev Prescrire July-August 2004; 24 (252): 491-1/491-4.

## 5. Populacja docelowa

### D 35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka)

Z danych GUS, wskazujących wielkość populacji Polski w 2011 r. na poziomie ok. 38 mln oraz na podstawie wyników badań epidemiologicznych prowadzonych w Belgii, w dwóch regionach obejmujących łącznie 45 tys. mieszkańców, przedstawionych na zjeździe ENEA w Sorrento (kwiecień 2004 r.) wskazały, że w tej populacji częstość występowania jawnych klinicznie guzów przysadki wynosi 0,1% (1 przypadek na 1000 mieszkańców)<sup>38</sup>, **można ostrożnie oszacować, że wielkość populacji pacjentów z klinicznie jawnymi guzami przysadki wynosi w Polsce ok. 38 tys. osób.**

Dla akromegalii chorobowość szacuje się na poziomie około 70-80 przypadków na 1 mln. W Polsce stanowi to 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.”<sup>39</sup>

---

<sup>38</sup> Molekularne aspekty guzów przysadki. *Gabriela Meleń-Mucha. Zakład Endokrynologii Doświadczalnej i Diagnostyki Hormonalnej, Instytut Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. IV Konferencja Sekcji Endokrynologii Molekularnej PTE, Poznań, 2-3.10.2004*

<sup>39</sup>

## 6. Analiza ekonomiczna

Pegvisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu, zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonistą receptora hormonu wzrostu. Jest wysoce wybiórczy dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, w tym z receptorem dla prolaktyny.

Stanowisko Rady Przejrzystości wydane w lutym 2011r. wskazywało na zasadność usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej (rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert (pegvisomant)”.

Oceniając w grudniu 2013 r. zasadność finansowania ze środków publicznych pegvisomantu 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: D35.0 (Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)) i D44.3 (Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)), Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko uzasadniające usunięcie wnioskowane świadczenie z finansowania w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

W wyniku wykonanego przeszukiwania baz informacji medycznej, w dostępnej literaturze nie odnaleziono doniesień o stosowaniu preparatu pegvisomant we wskazaniu D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka). Nie znaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani dotyczących finansowania dla preparatu pegvisomant we wskazaniu D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka) innych niż wskazujących na możliwość stosowania go w gruczolakach przysadki wydzielających hormon wzrostu, co było przedmiotem rozważań Rady Przejrzystości w lutym 2011 oraz w grudniu 2013.

Z uwagi na brak informacji o możliwości stosowania, skuteczności oraz dawkowaniu pegvisomantu we wnioskowanym wskazaniu odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.



## 7. 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:

**Pomimo wystąpienia do kolejnych ekspertów klinicznych nie uzyskano innych opinii niż wykorzystane w poprzednich, wymienionych powyżej, raportach dotyczących pegvisomantu.**

„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).”<sup>40</sup>

„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.”<sup>41</sup>



„Najbardziej rekomendowaną w leczeniu akromegalii spowodowanej mikrogruczolakami 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.”<sup>42</sup>

### 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

<sup>40</sup>

	<p>uzyskano normalizacji wydzielania GH i IGF-1. Dodatkową korzyścią stosowania leku jest poprawa gospodarki węglowodanowej i wyrównania cukrzycy. Wówczas znajduje uzasadnienie finansowanie tej terapii (technologii) ze środków publicznych.</p> <p>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"><li>1. Obniżanie się stężenia GF-1 (u ok. 70-97%).</li><li>2. Cofanie się zmian metabolicznych (zmniejszenie insulinooporności).</li><li>3. Częściowe ustępowanie zmian w zakresie tkanek miękkich, w tym zespołu cieśni nadgarstka.</li><li>4. Zmniejszenie zaburzeń czynności oddechowej w przebiegu OBPS (obturacyjnego bezdechu podczas snu).</li><li>5. Poprawę jakości życia (obniżenie częstości występowania artralgi, potliwości, bólów głowy).</li></ol> <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 <b>ograniczyć wskazania do finansowania terapii pegwisomantem tylko do chorych opornych</b> 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><b>„Nie powinni być leczeni w ramach ubezpieczenia</b> chorzy z akromegalią:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Którzy nie byli wcześniej leczeni dostępnymi metodami farmakologicznymi oraz nie leczeni operacyjnie.</li><li>2. U których te metody są skuteczne.</li></ol> <p><b>Koszt leczenia</b> bardzo wysoki, efekt kliniczny i wpływ na stężenie IGF 1 są zależne od dawki. Brak danych co do wpływu leczenia PGV na <b>odległe przeżycie</b> (które w ostatnich latach chorych z akromegalią leczonych wcześniej wprowadzonymi metodami uległo wydłużeniu).</p> <p>Nie jest znany <b>odległy wpływ podwyższenia stężenia hGH</b>, związany z podawaniem pegwisomatu, na zmiany narządowe a w szczególności na późniejszy rozwój chorób nowotworowych.</p> <p>Prawdopodobnie istnieje niewielkie (kilka %) <b>ryzyko powiększenia się guza przysadki</b> 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, <b>nie dające się dziś przewidzieć, niepożądane skutki terapii.</b></p> <p>Uzasadnione byłoby finansowanie leczenia ze środków NFZ <b>tylko</b> tych chorych, u których:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Brak poprawy po leczeniu analogami SS, kabergoliną oraz leczeniu operacyjnym.</li><li>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.</li><li>3. Występuje nietolerancja lub poważne działanie uboczne podczas stosowania analogów SS i agonistów DA.</li></ol> <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><b>„Wnioskowana procedura jest bardzo kosztochłonna, pegwisomant nie powoduje sam</b></p>

	<p>zmniejszenia rozmiarów guza - wynika to z punktu uchwytu działania na poziomie receptora hormonu wzrostu.</p> <p>Somavert (pegwisomant) powinien być stosowany tylko w wybranych, uzasadnionych przypadkach akromegalii nie poddających się leczeniu samymi analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu.</p>
--	--

## 8. Kluczowe informacje i wnioski

### 1. Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10 stycznia 2014 r. znak: -PLA-460-19199-72/DJ/14 (data wpływu do AOTM 15 stycznia 2014 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: C35.2, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Przygotowano raport, zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd 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.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w dniu 6.02.2014 r. z prośbą o dane dotyczące aktualnego finansowania produktu Pegvisomant w rozpoznaniu ICD-10: C35.2. Do chwili zakończenia prac nad raportem odpowiedź nie wpłynęła.

### 2. Problem zdrowotny

D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka)

Przysadka jest gruczołem wydzielania wewnętrznego położonym w siodle tureckim na podstawie mózgu. Odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy u ludzi nadzorując, między innymi, tak ważne procesy, jak: wzrost, rozmnażanie i metabolizm. Zbudowana jest z dwóch części: gruczołowej (przedni płąt przysadki) i nerwowej (tylny płąt przysadki). Większość guzów przysadki rozwija się z części gruczołowej, która jest zbudowana z pięciu typów komórek: somatotropowych (GH), laktotropowych (PRL), kortykotropowych (ACTH), tyreotropowych (TSH) i gonadotropowych (FSH, LH).

Nie spotyka się w praktyce guzów złośliwych (tworzących inwazyjne przerzuty odległe).<sup>43</sup> Guzy przysadki to prawie zawsze łagodne gruczolaki klasyfikowane według wielkości i komórki pochodzenia. Zmiany mniejsze niż 1 cm zalicza się do mikrogruczolaków (microadenomas), większe zmiany to makrogruczolaki (macroadenomas). Prolaktyna, hormon adrenokortykotropowy, hormon stymulujący tarczycę, hormon luteinizujący, hormon filikulotropowy, hormon wzrostu są wydzielane przez komórki z przedniego płata przysadki i guz może tworzyć się z każdego z tych typów komórek.

Pacjentów z guzami przysadki charakteryzują:

- nadmierne wydzielanie hormonów (na przykład, prolaktynoma, Choroba Cushinga, akromegalia),
  - objaw efektu masy spowodowany uciskiem guza na sąsiednie struktury (na przykład defekty w polu widzenia),
  - niedobory hormonu wywołane przez nowotwór uszkodzający inne rodzaje komórek w przysadce.
- Guzy mogą być również wykrywane przypadkowo w obrazowaniu radiologicznym.<sup>44</sup>

Gruczolaki przysadki wg różnych źródeł stanowią od 10 do 25% wykrywanych guzów mózgu. 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.<sup>45</sup>

### 3. Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

<sup>43</sup> ██████████, endokrynolog, specjalista chorób wewnętrznych, Kraków

<sup>44</sup> Drug treatment of pituitary tumours, Ee Mun Lim, Aust Prescr 2009;32:19–21. Drug treatment of pituitary tumours, Ee Mun Lim,, Australian Prescriber, 2009

<sup>45</sup> Kumar, Cotran, Ramsey. Układ dokrewny. W: Robbins patologia. Wydanie 1 polskie. Wrocław 2005. s. 823-863. ISBN 83-89581-92-2

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

Produkt leczniczy Somavert jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

#### 4. Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych

Alternatywne interwencje rekomendowane w D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka)

Chirurgia, radioterapia – leczenie radykalne jest leczeniem z wyboru.<sup>46 47</sup>

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<sup>48 49</sup>
- Agonisty dopaminy - skuteczność w obniżaniu IGF-1 i redukcji obj. guza < 20%<sup>50</sup>
- Terapia skojarzona analogami somatostatyny i pegwisomantem (mniejsze dawki) – porównywalna do monoterapii pegwisomantem skuteczność obniżania poziomu IGF-1, redukcja wielkości guza.<sup>51 52</sup>

#### 5. Ocena kliniczna

##### D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka)

Nie odnaleziono w literaturze zastosowań preparatu pegwisomant w niezłośliwych nowotworach przysadki innych niż opisane we wcześniejszych raportach.

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

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono 1 podwójnie zaślepienie badanie RCT, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania trzech różnych dawek pegwisomantu – 10, 15 oraz 20 mg, podawanych raz dziennie, w porównaniu z placebo (Trainer 2000) oraz jego przedłużenie (Lely 2001) i 19 badań obserwacyjnych o niskiej jakości, w większości bez grupy kontrolnej, które różniły się metodologią i kryteriami włączenia pacjentów. W badaniu Trainer 2000 warunkiem włączenia nie była oporność na analogi somatostatyny. Badania uwzględniające populację osób nieskutecznie leczonych analogami somatostatyny to próby kliniczne bez randomizacji (rejestry 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).

<sup>46</sup> 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.

<sup>47</sup> Marianne Andersen . GH excess: diagnosis and medical therapy . European Journal of Endocrinology (2014) 170, R31–R41

<sup>48</sup> 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 .

<sup>49</sup> Marianne Andersen . GH excess: diagnosis and medical therapy . European Journal of Endocrinology (2014) 170, R31–R41

<sup>50</sup> Hasnain M Khandwala. Acromegaly Clinical Presentation. Dostępny online: <http://emedicine.medscape.com/article/116366-clinical>. Dostęp: 13.12.2013

<sup>51</sup> 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 .

<sup>52</sup> 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

- Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy

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

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

- Zmiana stężenia IGF-1 w surowicy

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

- Stężenie GH w surowicy

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

- Objętość gruczolaka przysadki

Nie odnotowano zmian istotnych statystycznie po zastosowaniu pegwisomantu w porównaniu do placebo odnośnie wielkości guza po 3 miesiącach leczenia (Trainer 2000). Zmian znamiennych 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 znamiennej redukcją 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).

## **6. Analiza ekonomiczna**

Z uwagi na brak informacji o możliwości stosowania, skuteczności oraz dawkowaniu pegwisomantu we wnioskowanym wskazaniu odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

## **7. Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w dniu 6.02.2014 r. z prośbą o dane dotyczące aktualnego finansowania produktu Pegvisomant w rozpoznaniu ICD-10: C35.2. Do chwili zakończenia prac nad raportem odpowiedź nie wpłynęła.

## **8. Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii**

### D35.2 Nowotwór niezłośliwy (przysadka)

Nie znaleziono w literaturze zastosowań preparatu pegwisomant w niezłośliwych nowotworach przysadki.

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych związanych z wnioskowanym wskazaniem. Rekomendacja polska oraz dwie inne (The Endocrine Society's Clinical Guidelines The Endocrine Society, 2011 i European Society of Endocrinology and The Pituitary Society The Endocrine Society's Clinical Guidelines 2011) nie wymieniają pegwisomantu z nazwy, 5 rekomendacji wskazuje na możliwość stosowania pegwisomantu w leczeniu akromegalii, dwie rekomendacje (Alberta Health Service Alberta Provincial CNS Tumour Team CLINICAL PRACTICE GUIDELINE 2012 oraz Drug treatment of pituitary tumours, Australian Prescriber, 2009) wskazują, że pegwisomant jest skuteczny w leczeniu gruczolaków wydzielających GH skutecznie kontroluje poziom IGF-1 u 90 % pacjentów.

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.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych wydanych przez instytucje zajmujące się oceną HTA.

INAMI 2003-2006, oraz francuski HAS 2004-2013 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 somatostatyn nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie było tolerowane.

Dwie rekomendacje Scottish Medicines Consortium 2005,2006 oraz The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC 2006) nie rekomendują finansowania terapii pegvisomantem, ponieważ nie jest kosztowo- efektywna w porównaniu do dostępnych terapii.

## **8. Uwagi dodatkowe**

Pegvisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu, zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonistą receptora hormonu wzrostu. Jest wysoce wybiórczy dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, w tym z receptorem dla prolaktyny.

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

Prezes Agencji w lutym 2011r. wydał rekomendację wskazującą na zasadność usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej (rozumianego, jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert (pegvisomant)”.

Od czasu wydania wspomnianej rekomendacji nie ukazały się żadne nowe dane uzasadniające jej zmianę.

Oceniając w grudniu 2013 r. zasadność finansowania ze środków publicznych pegvisomantu 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: D35.0 (Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)) i D44.3 (Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)), Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, wydał rekomendację uzasadniającą usunięcie wnioskowanego świadczenia z finansowania w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

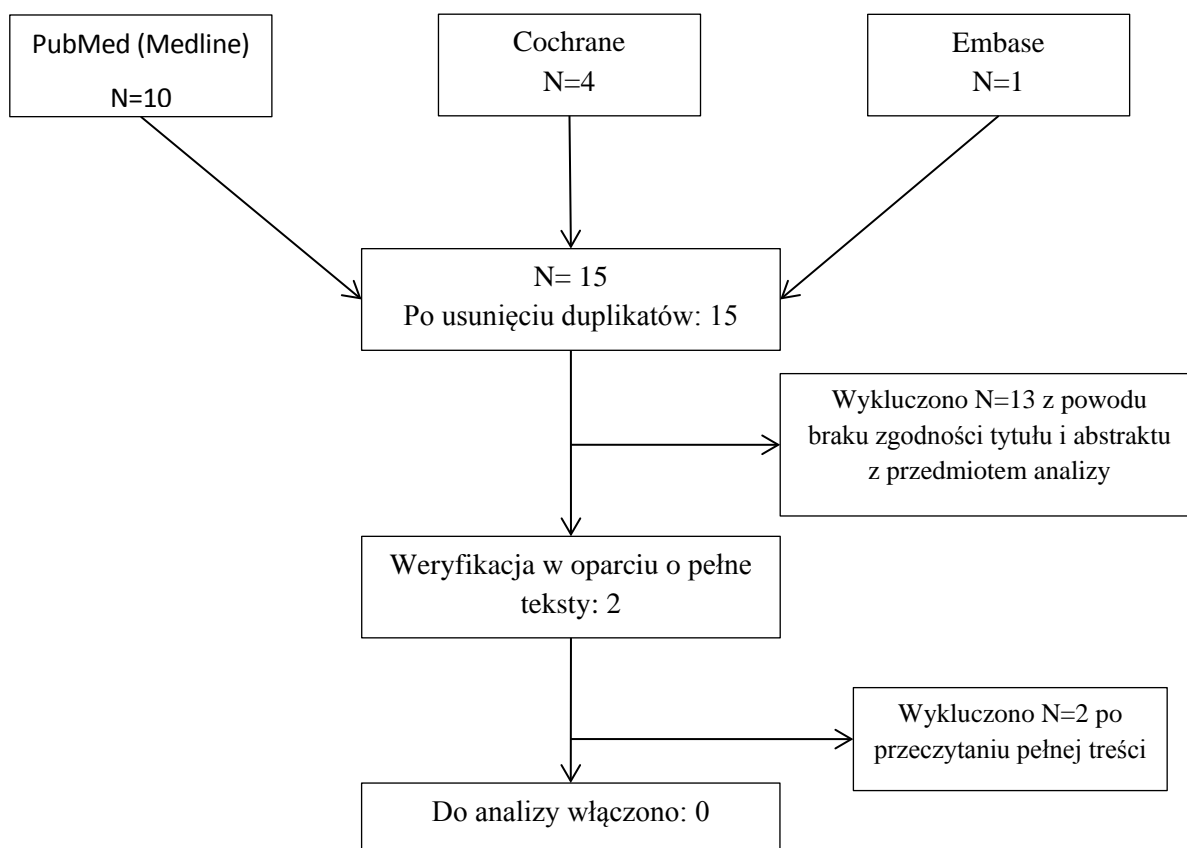
Z uwagi na powyższe w niniejszym raporcie pominięto rozważania będące przedmiotem wcześniejszych stanowisk Rady Przejrzystości.



## **9. Załączniki**

**Załącznik 1.** Charakterystyka Produktu Leczniczego – Somavert

**Załącznik 2.** Raport AOTM-BP-431-20-2013.



### Strategia wyszukiwania:

Pubmed. 28.02.2014

Recent queries				
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
<a href="#">#11</a>	<a href="#">Add</a>	Search ((((((pituitary adenoma) OR pituitary tumour) OR pituitary adenomas) OR pituitary tumours)) AND ((pegvisomant) OR somavert))) NOT acromegaly	<a href="#">10</a>	06:42:07
<a href="#">#10</a>	<a href="#">Add</a>	Search acromegaly	<a href="#">8776</a>	06:40:26
<a href="#">#9</a>	<a href="#">Add</a>	Search ((((((pituitary adenoma) OR pituitary tumour) OR pituitary adenomas) OR pituitary tumours)) AND ((pegvisomant) OR somavert))	<a href="#">135</a>	06:39:56
<a href="#">#8</a>	<a href="#">Add</a>	Search (pegvisomant) OR somavert	<a href="#">371</a>	06:39:31

Recent queries

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
<a href="#">#7</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>somavert</b>	<a href="#">371</a>	06:38:50
<a href="#">#6</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>pegvisomant</b>	<a href="#">370</a>	06:38:29
<a href="#">#5</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>((pituitary adenoma) OR pituitary tumour) OR pituitary adenomas) OR pituitary tumours</b>	<a href="#">36125</a>	06:37:52
<a href="#">#4</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>pituitary tumours</b>	<a href="#">31552</a>	06:31:07
<a href="#">#3</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>pituitary adenomas</b>	<a href="#">30744</a>	06:30:38
<a href="#">#2</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>pituitary tumour</b>	<a href="#">33922</a>	06:30:03
<a href="#">#1</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>pituitary adenoma</b>	<a href="#">31385</a>	06:29:33