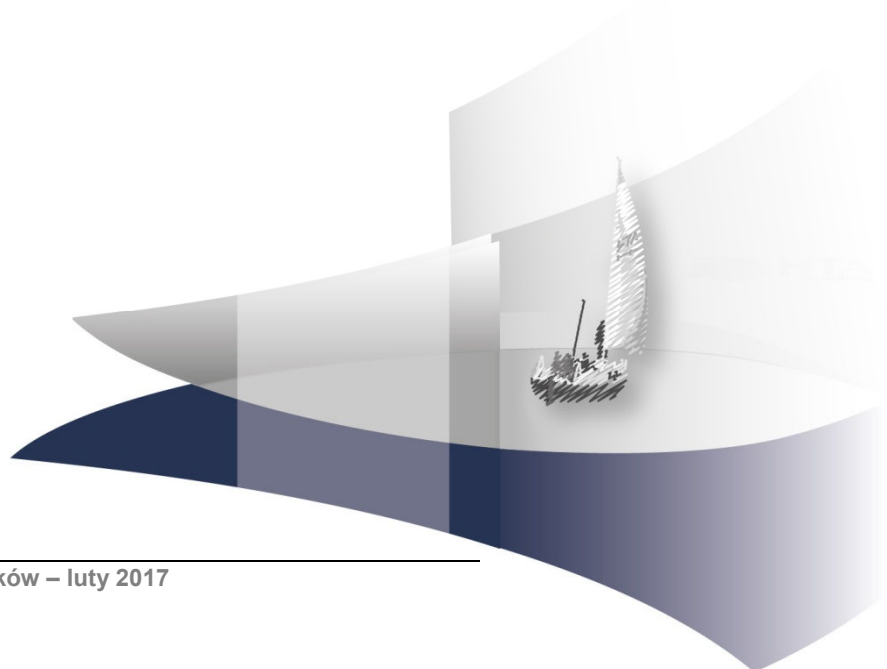


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

**PASYREOTYD (SIGNIFOR®) W LECZENIU DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z AKROMEGALIA, U KTÓRYCH LECZENIE
CHIRURGICZNE NIE JEST MOŻLIWE LUB NIE
SPOWODOWAŁO WYLECZENIA I KTÓRZY NIE UZYSKALI
ODPOWIEDNIEJ KONTROLI NAD CHOROBA PODCZAS
LECZENIA INNYM ANALOGIEM SOMATOSTATYNY**

Wersja 2.00



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	9
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	9
1.2. Uzasadnienie celu analizy	9
2. PROBLEM ZDROWOTNY	11
2.1. Definicja	11
2.2. Etiologia i patogenez.....	11
2.3. Rozpoznanie	12
2.4. Epidemiologia.....	14
2.5. Obraz kliniczny.....	15
2.6. Powikłania i rokowanie.....	16
2.7. Leczenie	17
2.7.1. Leczenie operacyjne	17
2.7.2. Leczenie farmakologiczne.....	18
2.7.3. Radioterapia.....	20
2.7.4. Ocena skuteczności leczenia i monitorowanie powikłań	20
2.8. Ocena zależności pomiędzy kontrolą biochemiczną a śmiertelnością, występowaniem powikłań oraz jakością życia u pacjentów z akromegalią	22
2.8.1. Śmiertelność	22
2.8.2. Komplikacje.....	25
2.8.3. Jakość życia.....	26
3. ANALIZA WYTYCZNYCH	29
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej	29
3.1.1. Wytyczne polskie	29
3.1.2. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie	32
3.2. Podsumowanie wytycznych	34
4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	36
4.1. Pasyreotyd (Signifor®).....	36
4.2. Oktreotyd (Sandostatin® LAR®).....	37
4.3. Lanreotyd (Somatuline® Autogel®)	39

5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	42
5.1. Status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce	42
5.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA dotyczące refundacji ze środków publicznych	44
5.3. Projekt programu lekowego	47
6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....	50
6.1. Cel i metodyka wstępnej analizy klinicznej	50
6.2. Schemat przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej	50
6.3. Wyniki wyszukania badań klinicznych	51
6.4. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	51
6.5. Podsumowanie wstępnej analizy klinicznej	53
7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW.....	54
8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO	57
8.1. Populacja docelowa	57
8.2. Interwencja	57
8.3. Komparatory.....	57
8.4. Punkty końcowe	57
8.5. Podsumowanie.....	58
9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	60
9.1. Analiza kliniczna.....	60
9.2. Analiza ekonomiczna	60
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	61
9.4. Podsumowanie.....	61
10. BIBLIOGRAFIA	63
11. SPIS WYKRESÓW	70
12. SPIS RYSUNKÓW	71
13. SPIS TABEL	72
APPENDIX A. (ANEKS)	73
A.1. Charakterystyka pozostałych potencjalnych komparatorów.....	73
A.2. Strategia wyszukiwania, wyniki wyszukiwania oraz lista badań wykluczonych dotycząca bromokryptyny	76

INDEKS SKRÓTÓW

AACE	Amerykańskie Stowarzyszenie Endokrynologów Klinicznych (<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>)
ACG	Konsensus Grupy ds. akromegalii (<i>Acromegaly Consensus Group</i>)
AcroQoL	Kwestionariusz oceniający jakość życia u pacjentów z akromegalią (<i>Acromegaly Quality of Life Questionnaire</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCG	Konsensus Kanadyjskiej Grupy (<i>Canadian Consensus Guidelines</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
DA	Agonista dopaminy (<i>Dopamine Agonist</i>)
EKG	Elektrokardiogram (<i>Electrocardiogram</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESC	Towarzystwo endokrynologiczne (<i>Endocrine Society</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FPC/FES	Francuskie Towarzystwo Przysadki Mózgowej / Francuskie Towarzystwo Endokrynologiczne (<i>French Pituitary Club / French Endocrinology Society</i>)

FPG	Stężenie glukozy w osoczu na czczo (<i>Fasting Plasma Glucose</i>)
GH	Hormon wzrostu (<i>Growth Hormone</i>)
GHRA	Antagonista receptora hormonu wzrostu (<i>GH Receptor Antagonist</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IGF-1	Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>)
LAN ATG	Lanreotyd autogel
LLN	Dolna granica normy (<i>Lower Limit of Normal</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed to Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized Controlled Trial</i>)

OB	Okres obserwacji
OCT LAR	Oktreotyd o powolnym uwalnianiu (<i>Octreotide Long Acting Release</i>)
OGTT	Doustny test tolerancji glukozy (<i>Oral Glucose Tolerance Test</i>)
p	Poziom istotności statystycznej
PAS	Pasyreotyd (<i>Pasireotide</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PRL	Prolaktyna
PrL	Program Lekowy
PTE	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
r	Współczynnik korelacji
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SMR	Standaryzowany współczynnik śmiertelności (<i>Standardized Mortality Ratio</i>)
SRT	Radiochirurgia stereotaktyczna (<i>Stereotactic Radiotherapy</i>)
SSA	Analog somatostatyny (<i>Somatostatin Analog</i>)
SSTR	Receptor dla somatostatyny (<i>Somatostatin Receptor</i>)
T4	Tyroksyna

TSH Tyreotropina
(*Thyroid Stimulating Hormone*)

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie pasyreotydu (PAS – Signifor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (SSA), tj. oktreotydem o powolnym uwalnianiu (OCT LAR) w dawce ≥ 30 mg, lub lanreotydem Autogel (LAN ATG) w dawce 120 mg, które stosowano co 28 dni.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego pasyreotydu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania pasyreotydu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. wstępną analizę kliniczną pasyreotydu oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
6. przedstawienie kosztów terapii pasyreotydem oraz pozostałymi opcjami terapeutycznymi w warunkach polskich,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać pasyreotyd w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie pasyreotydu ze środków publicznych.

Analiza Problemu Decyzyjnego została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2]

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą, która poprzez nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu (GH) przez guz przysadki, prowadzi do zmian zewnętrznych tj. powiększenia twarzoczaszki, rąk i stóp, rozrostu tkanek miękkich, kości oraz narządów wewnętrznych. Prawie wszystkie objawy choroby i jej powikłania pochodzą z nadmiernego działania na tkanki insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), który stymulowany jest przez zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu. Na świecie częstość

występowania akromegalii szacowana jest na 50–70 przypadków na milion, a rocznie stwierdza się 4 nowe zachorowania na milion. Ocenia się, że w Polsce na akromegalię choruje około 2000 osób. [3] Rozpoznanie choroby zazwyczaj następuje dopiero po 5–10 latach od pojawienia się pierwszych objawów. Dłuższy czas trwania nierozpoznanej i nieleczonej akromegalii służy nasileniu objawów klinicznych, rozwojowi skutków metabolicznych oraz komplikacji ogólnoustrojowych choroby w następstwie tego zmniejszają się szanse na całkowite wyleczenie. Podstawowym celem leczenia akromegalii jest normalizacja parametrów laboratoryjnych, zmniejszenie objętości gruczolaka przysadki lub kontrola jego rozrostu, poprawa stanu klinicznego pacjenta (ustąpienie objawów i schorzeń towarzyszących) oraz przywrócenie prognozowanej długości życia. W leczeniu akromegalii zastosowanie mają: zabiegi chirurgiczne, SSA (oktreotyd, lanreotyd), DA (kabergolina, bromokryptyna) oraz GHRA (pegwisomant). Standardem postępowania w przypadku stwierdzonego mikrogruczolaka oraz u pacjentów z nieinwazyjnym makrogruczolakiem jest zabieg chirurgiczny, który może doprowadzić do wyleczenia. Jednakże w przypadku obecności przeciwwskazań do przeprowadzenia zabiegu lub niskiego prawdopodobieństwa jego skuteczności, rekomendowane jest leczenie farmakologiczne analogami somatostatyny (lanreotydem, oktreotydem). [4] Niestety terapia ta działa u ograniczonej liczby pacjentów, szacuje się bowiem, iż około 20% chorych stosujących lanreotyd lub oktreotyd nie odpowiada na leczenie. [5] Nowe możliwości leczenia takich pacjentów daje produkt leczniczy Signifor® (pasyreotyd), będący SSA II generacji, wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny. [6] W porównaniu z SSA I generacji (oktreotydem i lanreotydem), pasyreotyd wiąże się z większą liczbą podtypów receptorów somatostatynowych, a jego powinowactwo do niektórych z nich jest co najmniej kilkudziesięciokrotnie wyższe aniżeli SSA I generacji. [5] Dostępne dowody naukowe wskazują, że leczenie pasyreotydem pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia, i u których leczenie oktreotydem lub lanreotydem nie powiodło się, przyczynia się do uzyskania kontroli biochemicznej, jak również zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących prawidłowy poziom GH, normalizację IGF-1 oraz redukcję wielkości guza [7]

Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej argumenty finansowanie ze środków publicznych nowej terapii, jaką jest Signifor®, umożliwi skuteczne leczenie pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie było możliwe lub nie doprowadziło do uzyskania kontroli nad chorobą, i u których leczenie SSA I generacji nie powiodło się, poprawiając ich rokowanie i tym samym stanowiąc odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne tej grupy pacjentów.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Akromegalia (kod ICD-10: E22.0) jest przewlekłą chorobą, występującą u osób dorosłych, wywołaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH) oraz wtórnie podwyższonym stężeniem insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), skutkującą powiększeniem twarzoczaszki, rąk i stóp, rozrostem tkanek miękkich, kości oraz narządów wewnętrznych. [3, 8] U dzieci i młodzieży, u których nie został zakończony proces wzrastania, i u których nie doszło do zrośnięcia nasad i trzonów kości długich, zwiększone stężenie GH i IGF-1 prowadzi do gigantyzmu, objawiającego się nadmiernym wzrostem. [3]

2.2. Etiologia i patogeneza

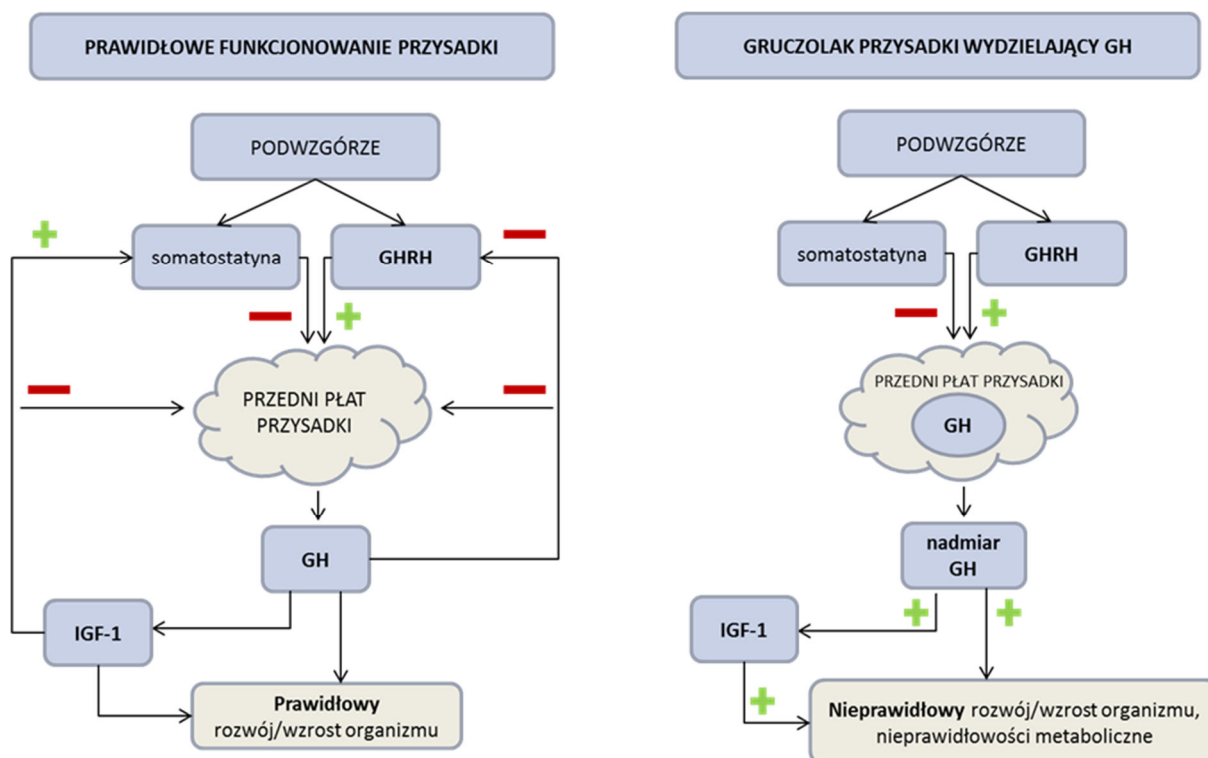
Przyczyną akromegalii są w ponad 98% przypadków gruczolaki przysadki wydzielające GH, wywodzące się z komórek somatotropowych. Są to guzy pochodzenia monoklonalnego, powstałe w wyniku mutacji pojedynczej komórki, w rezultacie występuje wzmożona proliferacja zmienionych genetycznie komórek i niekontrolowane wydzielanie GH. [3] Bardzo rzadko akromegalia jest skutkiem ektopowego wydzielania GH przez guzy pozaprzysadkowe (np. nowotwory trzustki lub chłoniaki). [3, 8] W zależności od rozmiaru guza wyróżnia się mikrogruczolaki (<1 cm średnicy) i makrogruczolaki (>1 cm średnicy). [9] W chwili rozpoznania akromegalii 80% gruczolaków wydzielających GH to makrogruczolaki, a ponad 70% z nich ma średnicę powyżej 2 cm. [3]

Inną rzadką przyczyną choroby (<1%) może być ektopowe wydzielanie somatoliberyny przez guzy neuroendokrynne oskrzela, przewodu pokarmowego lub trzustki, co prowadzi do przerostu komórek somatotropowych przysadki, a w dalszej kolejności do nadmiernej produkcji i wydzielania GH. Akromegalia może również rozwinąć się w wyniku egzogenego stosowania GH jako dopingu w sporcie. [3, 8]

Nadmierne wydzielanie GH prowadzi do zwiększonej syntezy IGF-1, stymulującego podziały komórkowe w tkankach docelowych, co skutkuje rozrostem tkanek miękkich i kości. Guzy obserwowane u młodych chorych są na ogół większe i bardziej agresywne. [3]

Schemat przedstawiający prawidłowo działającą oś podwzgórze-przysadka oraz jej działanie zaburzone poprzez nadmiar GH, wydzielanego przez gruczolaka przysadki, przedstawiono w tabeli poniżej (Rysunek 1). [10]

Rysunek 1.
Prawidłowe oraz zaburzone nadmiernym wydzieleniem GH funkcjonowanie przysadki



2.3. Rozpoznanie

Rozpoznanie czynnej akromegalii opiera się na objawach klinicznych i wynikach badań hormonalnych i radiologicznych. Oprócz charakterystycznych objawów somatycznych o aktywnej chorobie świadczą utrzymujące się zlewne poty i ból głowy. [3]

Podstawowe znaczenie dla rozpoznania akromegalii w diagnostyce hormonalnej ma wykazanie:

- zwiększonego stężenia IGF-1 (powyżej normy dla wieku i płci),
- braku hamowania wydzielania GH w teście doustnego obciążenia 75 g glukozy (OGTT) poniżej 0,4 µg/l (18,4 pmol/l). [3]

Pomiar poziomu IGF-1 jest również zalecany w przypadku braku objawów klinicznych u pacjentów cierpiących na bezdech senny, cukrzycę typu 2, wyniszczające zapalenie stawów, zespół cieśni nadgarstka, nadmierne pocenie się i nadciśnienie tętnicze. [11] Stężenie GH powyżej 1 µg/l w 2. godzinie od podania doustnego 75 g glukozy świadczy o czynnym procesie chorobowym. Z uwagi na fakt, że GH wydzielany jest pulsacyjnie, pojedyncze oznaczenie stężenia hormonu ma niewielkie znaczenie praktyczne. U pacjentów z rozpoznaną cukrzycą zamiast testu hamowania wydzielania GH po doustnym podaniu glukozy należy oznaczyć kilkakrotnie stężenie GH, np. co 30 minut przez 2–3 godziny. [4, 8]

Jednoznaczne potwierdzenie akromegalii uzyskuje się poprzez uwidocznienie guza podczas obrazowania przysadki za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) z podaniem kontrastu, wykonanego w projekcji czołowej i strzałkowej. [4, 8]

W przypadku rozpoznania akromegalii konieczne jest również wykonanie szeregu dodatkowych badań, takich jak:

- badanie okulistyczne – oceniające dno oka i pole widzenia,
- ocena przysadki w zakresie pozostałych osi hormonalnych, ze względu na możliwość rozwinięcia niedoczynności przysadki, związanej z uciskaniem przez guza,
- ocena czynności tarczycy (pozwala na wykluczenie jej pierwotnej nadczynności i wtórnej niedoczynności),
- kolonoskopia (ze względu na ryzyko nowotworzenia w obrębie jelita grubego),
- elektrokardiogram oraz echokardiogram (ze względu na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe),
- oznaczenie glikemii i lipidogramu,
- ocena funkcji przytarczyc (z uwagi na możliwość występowania akromegalii jako składowej zespołu Wermera). [3, 8]

Poniżej przedstawiono podstawowe i dodatkowe kryteria wykorzystywane w diagnostyce akromegalii wg Amerykańskiego Stowarzyszenia Endokrynologów Klinicznych (AACE) (Tabela 1). [12]

Tabela 1.
Kryteria rozpoznania akromegalii wg AACE (2011)

Kategoria	Główne cechy diagnostyczne	Dodatkowe cechy diagnostyczne
Objawy	Ból głowy	Hipogonadyzm (brak menstruacji, impotencja)
	Nietolerancja wysokiej temperatury	Zaburzenia wzroku
	Zmiana rozmiaru pierścionków i butów	Bezdech śródseny
	Zmiana wyglądu twarzy	
Zmiany wyglądu	Wydatne czoło	Powiększone dłonie i stopy
	Szeroki nos	Znamiona skórne
	Wydatna żuchwa	Wady zgryzu
	Utrata pola widzenia	Zespół cieśni nadgarstka Przetłuszczająca się skóra
Nieprawidłowości w MRI	Wskazania do MRI przysadki	Mikrogruczolak (rzadko)
	Makrogruczolak (często)	Rozrost guza w kierunku tętnicy szyjnej (oznaka niskiego prawdopodobieństwa całkowitej resekcji)
Nieprawidłowości laboratoryjne	Podwyższony poziom IGF-1	Podwyższony poziom PRL
	Najniższe stężenie GH	Przypadkowe stężenia <0,4 µg/l i normalna wartość IGF-1 świadczą

Kategoria	Główne cechy diagnostyczne	Dodatkowe cechy diagnostyczne
	>1,0 µg/l w teście OGTT (AACE sugeruje wartość >0,4 µg/l)	o niskim prawdopodobieństwie akromegalii
Zmiany patologiczne	Gruczolak przysadki wydzielający GH	Ocena odpowiedzi na leczenie SSA

PRL – prolaktyna

2.4. Epidemiologia

Według różnych badań współczynnik zapadalności na akromegalię wynosi 1–4/milion/rok [13–18], a chorobą dotkniętych jest 27–97 osób na milion mieszkańców [13–15, 18–21]. Realne rozpowszechnienie akromegalii może jednak być wyższe – w niemieckim badaniu, prowadzonym wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej, wykazano częstość występowania choroby na poziomie 1034 przypadków/milion osób. [22] Akromegalia występuje nieco częściej wśród kobiet niż wśród mężczyzn (w stosunku 45:55), jednak mężczyźni są wcześniej diagnozowani (zwykle przed osiągnięciem 45. roku życia). [14, 16, 19, 23–28] Mikrogruczolaki diagnozowane są w 3–25% przypadków, natomiast makrogruczolaki w 45–97% przypadków. [13, 16, 17, 19–21, 23, 25, 27–35]

W badaniu przeprowadzonym w populacji włoskiej wykazano rozpowszechnienie akromegalii na poziomie 210 przypadków/milion mieszkańców, w rejonach wyższego uprzemysłowienia, oraz 26 przypadków/milion mieszkańców, w rejonach, których uprzemysłowienie było niskie. Wyniki te sugerują, że rozpowszechnienie akromegalii może być związane z czynnikami środowiskowymi. [20]

Długość życia pacjentów z akromegalią jest obniżona średnio o 10 lat w porównaniu z populacją ogólną. [36] Według różnych badań, średni wiek pacjentów w momencie zgonu wynosił 57–64 lat, a mediana wieku 60–70 lat. [15, 19, 23, 33] Szacowany wskaźnik śmiertelności (stosunek liczby zgonów w populacji badanej do oczekiwanej w populacji ogólnej) wahał się w zależności od badania pomiędzy 1,1 a 3,2. [13, 14, 23, 24, 37–39] Do podstawowych grup schorzeń będących przyczyną zwiększonej śmiertelności pacjentów cierpiących na akromegalię należą choroby układu krwionośnego (w tym zaburzenia krążenia mózgowego) i oddechowego [16, 23, 24, 38, 40, 41]. Zwiększona umieralność pacjentów z akromegalią może być również związana z podwyższonym ryzykiem nowotworzenia. [23, 42]

Według danych NFZ w Polsce w 2015 roku odnotowano 2390 pacjentów z akromegalią pierwotną lub wtórną leczonych ze środków publicznych. Średni wiek pacjentów wynosił 52 lata, 67% pacjentów stanowiły kobiety. Pacjenci otrzymywali następujące rodzaje terapii: farmakoterapia (62%), zabieg chirurgiczny (34%), zabieg chirurgiczny i farmakoterapia (1%), zabieg chirurgiczny i radioterapia (1%), zabieg chirurgiczny, radioterapia i farmakoterapia (<1%), radioterapia (2%). [43] **Nie odnaleziono prac, w których opisywano by współczynniki epidemiologiczne (zapadalność, chorobowość i umieralność) dla populacji docelowej w Polsce.**

Liczebność populacji docelowej oszacowanej na potrzeby analiz HTA wynosi [REDAKTOWANE]. Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej zawarto BIA, będącej częścią wniosku o finansowanie produktu Signifor®. [44]

2.5. Obraz kliniczny

Wywołujące akromegalię gruczolaki przysadki charakteryzują się umiarkowaną szybkością wzrostania, a objawy związane z ekspansją guza i wywieraniem przez niego ucisku na nerwy wzrokowe pojawiają się po kilku latach trwania choroby. Z początku obserwowane są postępujące zmiany wyglądu, takie jak: powiększenie rąk i stóp, twarzoczaszki i języka oraz obrzęk tkanek miękkich. Obserwuje się też charakterystyczne zlewne poty i częste bóle głowy, a w dalszej kolejności dochodzi również do rozwoju objawów z różnych narządów i układów. Objawy kliniczne składające się na obraz choroby są wynikiem długotrwałego narażenia pacjenta na działanie czynników wzrostowych – od pojawienia się pierwszych objawów do rozpoznania akromegalii i podjęcia leczenia upływa zwykle 4–10 lat. [3]

Do typowych zmian w wyglądzie pacjenta należą nieproporcjonalnie duży nos, małżowiny uszne i żuchwa, jak również szeroko rozstawione zęby. Typowymi cechami są również: wydatne kości policzkowe, guzy czołowe, powiększenie ust oraz silnie zaznaczone bruzdy twarzy. U 60–80% chorych obserwuje się pogrubioną skórę, ze skłonnością do przetłuszczania. U kobiet mogą ponadto występować cechy hiperandrogenizacji (hirsutyzm, trądzik, łysienie). U chorych obserwuje się też liczne znamiona skórne, torbiele łojowe i włókniaki miękkie, w okolicach pach i szyi również rogowacenie ciemne świadczące o insulinooporności indukowanej przez hormon wzrostu. [8]

Objawy kliniczne akromegalii w podziale na układy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Objawy akromegalii [3]

Układ	Objawy
Objawy ogólne	powiększenie rąk, stóp, twarzoczaszki (nos żuchwa, zatoki czołowe) i języka, pogrubienie rysów twarzy, obrzęk tkanek miękkich, przyrost masy ciała, wzmożona potliwość, nadmierne owłosienie, zmiana barwy głosu
Układ sercowo-naczyniowy	nadciśnienie tętnicze, powiększenie serca (kardiomiopatia przerostowa), duszność (niewydolność serca), zaburzenia rytmu serca; w długotrwałej chorobie: wady zastawkowe serca, choroba niedokrwienna serca, udar mózgu
Zaburzenia metabolizmu, objawy z układu wewnątrzwydzielniczego	nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca, hiperinsulinizm, hiperlipidemia, hiperkalciuria, wole proste lub guzkowe, nadczynność tarczycy, mlekotok, hipogonadyzm, objawy nadczynności przytarczyc lub guza trzustki, pozwalające na rozpoznanie zespołu Wermera (MEN1)
Układ oddechowy	chrapanie, obturacyjny bezdech senny, upośledzona drożność górnych dróg oddechowych; w długotrwałej chorobie: rozstrzenie oskrzeli, rozedma płuc
Układ pokarmowy	zaparcie (możliwe rozdęcie okrężnicy), ból brzucha, krew w kale (polipy i uchyłki jelita grubego)
Układ moczowo-płciowy	zaburzenia miesiączkowania, niepłodność, mięśniaki macicy, obniżenie libido, zaburzenia wzrodu, łagodny rozrost stercza, kamica nerkowa (możliwość współistnienia akromegalii z nadczynnością przytarczyc w zespole Wermera)

Układ	Objawy
Układ nerwowy	ból głowy, ograniczenie pola widzenia (w wyniku uciskania przez makrogruczołak na skrzyżowanie nerwów wzrokowych), parestezje, niedowłady (m.in. zespół cieśni nadgarstka), neuropatie
Układ kostno-stawowy	ból oraz deformacje kości i stawów, ograniczona ruchomość stawów (zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze), osteoporoza

2.6. Powikłania i rokowanie

Nieleczona akromegalia skutkuje skróceniem przeżycia o ok. 10 lat. Ryzyko wcześniejszej śmierci jest zwiększone dwukrotnie u pacjenta z czynną akromegalią. Do najczęstszych przyczyn zgonów zalicza się powikłania ze strony układu krążenia (60%) i oddechowego (25%). [8]

W akromegalii zwiększone jest również ryzyko występowania nowotworów (zarówno łagodnych jak i złośliwych) wielu narządów: jelita grubego, mózgu, piersi, tarczycy, macicy, prostaty, nerek, skóry i układu krwiotwórczego. U pacjentów z akromegalią ryzyko nowotworzenia zwiększone jest 1,5–4-krotnie, a 15–24% pacjentów umiera z powodu choroby nowotworowej. Znamienne częściej dochodzi do nowotworzenia u pacjentów z długotrwałą (>5 lat), niekontrolowaną akromegalią. [8]

Najczęstsze powikłania obserwowane w przebiegu akromegalii przedstawiono poniżej (Tabela 3). [4]

Tabela 3.
Powikłania akromegalii [4]

Układ	Powikłania akromegalii (% pacjentów, u których występują zaburzenia)
Choroby układu krążenia	nadciśnienie tętnicze (do 60%), kardiomiopatia przerostowa (do 90%), zaburzenia rytmu serca (do 40%), wady zastawkowe serca (do 80%), niewydolność serca (do 10%), choroba niedokrwienna serca (do 40%), nagła śmierć sercowa, udar mózgu
Choroby układu oddechowego	obturacyjny bezdech podczas snu (do 80%), obturacja górnych dróg oddechowych, rozstrzenie oskrzeli, rozedma płuc
Nowotwory	<ul style="list-style-type: none"> • złośliwe – jelita grubego (2%), tarczycy (5%), sutka i stercza, • łagodne – guzy tarczycy (do 90%), polipy jelita grubego, mięśniaki macicy, łagodny rozrost stercza
Zaburzenia metaboliczne i hormonalne	hiperinsulinemia (do 80%), nietolerancja glukozy (do 40%), cukrzyca (do 20%), hiperlipidemia, hiperkalciuria (do 70%), hipogonadyzm (do 50%), hipertyreoza (do 15%)
Choroby układu kostno-stawowego	zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze (do 70%), obniżona gęstość mineralna kości (osteoporoza)
Choroby układu nerwowego	zaburzenia pola widzenia, neuropatie, zespół cieśni nadgarstka (do 50%)

Rokowanie w akromegalii zależy także od zastosowanego leczenia. Sukces chirurgicznej resekcji guza przysadki jest zależny od wielkości i lokalizacji guza, jak również od doświadczenia neurochirurga przeprowadzającego zabieg. W wyspecjalizowanych ośrodkach skuteczność leczenia chirurgicznego wynosi ok. 80% w wypadku mikrogruczołaków oraz poniżej 50% w razie obecności

makrogruczolaka (o średnicy >1 cm). Przedoperacyjne zastosowanie SSA może zwiększać skuteczność leczenia operacyjnego. [3]

Stosowanie SSA umożliwia normalizację stężeń GH i IGF-1 u ok. 55% chorych, a zmniejszenie objętości guza przysadki u 25–75% chorych (w zależności od wielkości guza i wcześniejszego leczenia chirurgicznego). [3]

Skuteczne leczenie, tj. doprowadzające do stężenia GH w surowicy <1,0 µg/l (<46 pmol/l), oraz stężenia IGF-1 mieszczącego się w normie dla wieku i płci, prowadzi do zmniejszenia śmiertelności pacjentów do poziomu obserwowanego w populacji ogólnej. U osób z nieleczoną akromegalią śmiertelność wynikająca z chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i chorób nowotworowych jest zwiększona 2–4 razy w porównaniu do populacji ogólnej. [3]

2.7. Leczenie

Głównym celem leczenia akromegalii jest zmniejszenie śmiertelności spowodowanej powikłaniami związanymi z długotrwałym zwiększeniem stężenia GH i IGF-1, jak również poprawa jakości życia pacjentów. Leczenie akromegalii ma również na celu usunięcie lub znaczące zmniejszenie guza przysadki, co ma na celu łagodzenie objawów związanych z jego rozrostem. Obecnie w akromegalii stosuje się: leczenie zabiegowe, postępowanie farmakologiczne oraz radioterapię. [3, 4, 8]

2.7.1. Leczenie operacyjne

Wybiórcze usunięcie gruczolaka przysadki, w miarę możliwości przeprowadzane z dojścia przez zatokę klinową (transsfenoidalne), z zachowaniem czynności pozostałej części przysadki, jest podstawową metodą leczenia akromegalii. Chirurgiczna resekcja guza stanowi leczenie z wyboru w przypadku obecności wewnątrzsiodłowych mikrogruczolaków, nieinwazyjnych makrogruczolaków (bez naciekania kości i zatoki jamistej) oraz w wypadku guzów wywołujących objawy uciskowe. [4, 8]

Skuteczność leczenia chirurgicznego guzów przysadki uzależniona jest od ich wielkości, lokalizacji, a także od rozrostu i naciekania sąsiednich struktur. Znaczenie ma również wyjściowe stężenie GH oraz doświadczenie chirurga przeprowadzającego zabieg. W przypadku mikrogruczolaków sukces operacyjny (tj. doprowadzenie do stężenia GH <1,0 µg/l) osiąga się w 70–90% przypadków, a w przypadku makrogruczolaków w 30–50%. [4] U dużej części chorych, u których zdiagnozowano makrogruczolaka, operacja nie skutkuje całkowitym wyleczeniem. U tych pacjentów konieczne jest zastosowanie leczenia uzupełniającego za pomocą farmakoterapii lub rzadziej radioterapii. [4]

Ze względu na obserwowany w akromegalii przerost górnych dróg oddechowych bardzo ważna jest ich odpowiednia kontrola podczas operacji. Do możliwych powikłań zabiegu neurochirurgicznego zalicza się:

- krwawienie i wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego,

- zapalenie opon mózgowych,
- nieprawidłowości w gospodarce wody i sodu,
- niedoczynność przysadki. [11]

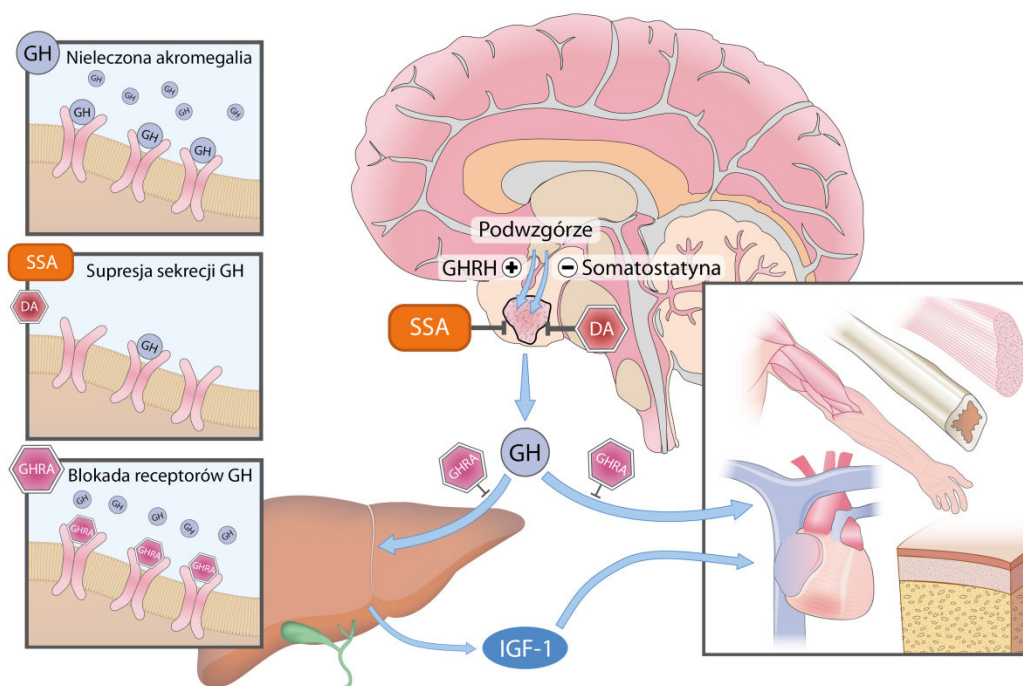
Poważne komplikacje, takie jak naruszenie tętnicy szyjnej lub utrata wzroku, zdarzają się rzadko. [11]

2.7.2. Leczenie farmakologiczne

W farmakologicznym leczeniu akromegalii stosuje się 3 odmienne grupy leków, o różnych mechanizmach działania (Rysunek 2):

- analogi somatostatyny (SSA),
- agoniści dopaminy (DA),
- antagoniści receptora hormonu wzrostu (GHRA).

Rysunek 2.
Mechanizm działania leków stosowanych w akromegalii [45]



SSA, do których zaliczamy lanreotyd i oktreotyd, wywołują efekt terapeutyczny poprzez działanie na receptory somatostatynowe SSTR 2 i SSTR 5, co powoduje hamowanie wydzielania GH i IGF-1. W odróżnieniu od naturalnej somatostatyny charakteryzują się one dłuższym okresem półtrwania w surowicy oraz silniejszą supresją GH. Leczenie jest dobrze tolerowane przez większość pacjentów, a obserwowane działania niepożądane są zwykle przejściowe (zwolnienie perystaltyki jelit i obniżenie czynności wydzielniczej przewodu pokarmowego, supresja wydzielania insuliny). [8]

Wcześniej w farmakologicznym leczeniu akromegalii stosowano SSA starszej generacji o krótkim okresie półtrwania, wymagające podawania kilka razy dziennie. Leki te prowadziły do maksymalnego hamowania wydzielania GH po 2 godzinach, a efekty utrzymywały się przez ok. 6 godzin. Leczenie SSA starszej generacji prowadziło do normalizacji stężeń IGF-1 u 50–70% pacjentów. [46] Obecnie w farmakologicznym leczeniu akromegalii najczęściej stosuje się tzw. SSA o przedłużonym działaniu:

- oktreotyd LAR – podawany początkowo w dawce 20 mg co 4 tyg. domięśniowo; w razie gdy objawy kliniczne i parametry biochemiczne (GH; IGF-1) nie są zadowalająco kontrolowane po 3 miesiącach stosowania możliwe jest zwiększenie dawki do 30 mg; jeśli po 3 miesiącach parametry GH, IGF-1 i (lub) inne objawy nadal nie są zadowalająco kontrolowane dawka może zostać zwiększona do 40 mg co 4 tyg. [47],
- lanreotyd ATG – podawany podskórnym w dawce 60–120 mg co 4 tyg. Przy dobrej skuteczności leczenia dawkę 120 mg można podawać co 6–8 tyg.

Oprócz normalizacji parametrów biochemicznych leczenie związane jest z poprawą jakości życia w zakresie dolegliwości bólowych, funkcji poznawczych i relacji interpersonalnych pacjentów. [3, 8]

SSA mogą być stosowane po chirurgicznej resekcji guza (leczenie uzupełniające) lub jako alternatywa dla takiego leczenia – w przypadku gdy przeprowadzenie operacji jest niemożliwe lub przeciwwskazane. SSA stosuje się również u pacjentów oczekujących na efekty radioterapii. [4, 11, 12]

SSA bywają stosowane również przed zabiegiem chirurgicznego usunięcia guza, w ramach przygotowania pacjentów do operacji. Pozwala to na zmniejszenie wielkości guza i upłynnienie jego konsystencji, co ułatwia przeprowadzenie zabiegu neurochirurgicznego. Ponadto umożliwia zmniejszenie nasilenia zaburzeń metabolicznych związanych z nadmiernym wydzielaniem GH i IGF-1, które odpowiadają za zwiększoną częstość powikłań i nasilenie ryzyka operacyjnego. Przedoperacyjne podawanie SSA dodatkowo wpływa na zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich i skłonności do bezdechu śródsewnego, co jest istotne przy intubacji chorych i w opiece okołoperacyjnej. [8]

Spośród leków z grupy DA w leczeniu akromegalii stosuje się bromokryptynę lub kabergolinę, szczególnie u pacjentów, u których stwierdza się obecność guza wydzielającego jednocześnie GH i prolaktynę (PRL). Kabergolina wykazuje większą skuteczność niż bromokryptyna, jednak nie jest ona zarejestrowana do stosowania u pacjentów z akromegalią. [48] Jedynie kabergolina wykazuje skuteczność w normalizacji stężenia IGF-1 podczas stosowania w monoterapii, ale leczenie jest skuteczne w mniej niż 10% przypadków. Skuteczność leczenia jest wyższa (do 50%) w przypadku stosowania DA w skojarzeniu z SSA, u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie maksymalnymi dawkami analogów somatostatyny. [8]

Lekiem z grupy GHRA stosowanym w leczeniu akromegalii jest pegwisomant, który prowadzi do normalizacji stężeń IGF-1 w ok. 90% przypadków. Pegwisomant jest stosowany u pacjentów, u których nie można uzyskać kontroli choroby, pomimo podawania maksymalnych dawek SSA i/lub

DA. Pegwisomant działa poprzez hamowanie dimeryzacji i tym samym blokuje receptora dla endogennego GH, co prowadzi do obniżenia stężenia IGF-1 w surowicy. Lek ten nie wpływa jednak istotnie na aktywność wydzielniczą samego gruczolaka, a na skutek zaburzenia sprzężenia zwrotnego może prowadzić do zwiększenia stężenia GH oraz wzrostu guza, dlatego też często stosowany jest w skojarzeniu z SSA. [3, 8]

2.7.3. Radioterapia

Radioterapia nie jest uznawana za postępowanie z wyboru w leczeniu akromegalii, i stosowana jest jako leczenie uzupełniające w przypadkach nieskutecznego leczenia chirurgicznego i farmakologicznego. Obecnie stosowane są dwie metody: tzw. radioterapia konwencjonalna (frakcjonowana) oraz radiochirurgia stereotaktyczna (SRT). [3, 8] Istnieje kilka metod przeprowadzania SRT pozwalających na dostarczanie promieniowania w jednej lub kilku dawkach:

- techniki wykorzystujące fotony o wysokiej energii (nóż gamma, CyberKnife, akcelerator liniowy),
- terapia protonowa.

Ogólna skuteczność radioterapii standardowej i SRT jest zbliżona, jednak czas osiągnięcia remisji dzięki SRT może być krótszy. Dodatkowo, może być ona atrakcyjniejsza dla pacjentów ze względu na krótszy czas przeprowadzania zabiegu. [11]

Do najczęstszych powikłań popromiennych należą:

- niedoczynność przysadki (rozwijająca się u ponad 50-80% pacjentów, niezależnie od rodzaju stosowanej radioterapii),
- zaburzenia widzenia,
- zwiększone ryzyko nowotworów wtórnych i incydentów naczyniowo-mózgowych (szczególnie w wypadku radioterapii konwencjonalnej). [3, 4, 8]

Efekty radioterapii są odległe w czasie – normalizacja stężenia GH następuje w ciągu kilku lat od jej zakończenia (w niektórych przypadkach nawet po 10–15 latach). Normalizację stężeń IGF-1 w ciągu 10 lat obserwuje się u ok. 40% pacjentów. [3, 4] Do tego czasu konieczne jest stosowanie leczenia farmakologicznego. [3]

2.7.4. Ocena skuteczności leczenia i monitorowanie powikłań

Stężenie GH powyżej 1,0 µg/l, lub najniższe stężenie w OGTT powyżej 0,4 µg/l oraz poziom IGF-1 powyżej górnej granicy normy dla wieku i płci oznaczają aktywną akromegalię. [8]

Oceny skuteczności leczenia dokonuje się na podstawie:

- stężenia IGF-1 w surowicy (wartość prawidłowa dla wieku i płci),
- stężenia GH:
 - kryterium wyleczenia – stężenie GH <0,4 µg/l w OGTT,

- o kryterium kontroli choroby – stężenie GH $<1,0 \mu\text{g/l}$ w OGTT (najmniejsze stężenie GH w surowicy osiągnięte w którymkolwiek punkcie testu). [3, 8]

Jeśli pacjent leczony jest SSA, test OGTT nie jest użyteczny – w takiej sytuacji należy oznaczyć przypadkowe stężenia GH [8], jednak jest ono uważane za mniej wiarygodne kryterium oceny skuteczności leczenia. [3] Znaczenie ma również metoda oznaczenia – przyjmuje się, że stężenie GH oznaczone obecnie stosowanymi metodami immunochemicznymi jest ok. 2,5-krotnie mniejsze od stężeń oznaczonych metodą radioimmunologiczną. [3] W przypadku rozbieżności pomiędzy wartościami GH i IGF-1 (co może mieć miejsce u ok. 30% pacjentów) należy wykonać 3–5 oznaczeń stężenia GH w ciągu 2 godzin. [8]

Podczas oceny skuteczności leczenia farmakologicznego należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta (w tym ocenę pola widzenia i jakości życia), jak również dokonać oceny parametrów biochemicznych. Chorobę uznaje się za kontrolowaną, jeśli leczenie prowadzi do utrzymania stężenia IGF-1 w normie dla wieku płci oraz stężenia GH $<1,0 \mu\text{g/l}$. [4] Z uwagi na mechanizm działania pegwisomantu, pomiar stężenia GH nie ma znaczenia dla oceny skuteczności leczenia – oceniane jest jedynie stężenie IGF-1. [3, 8]

Oprócz oceny skuteczności stosowanego leczenia ważna jest również ocena powikłań choroby i samej terapii, oraz skuteczne ich leczenie. Z tego względu chorzy na akromegalię powinni mieć wykonane badania:

- pomiar ciśnienia oraz EKG i echokardiogram (ze względu na możliwe powikłania ze strony układu krążenia),
- polisomnografia (powikłania z układu oddechowego),
- wykluczenie nieprawidłowości w metabolizmie glukozy, tłuszczów, wapnia i fosforu,
- wykluczenie nieprawidłowości w funkcjonowaniu tarczycy i gonad,
- wykluczenie zmian nowotworowych w tarczycy i jelicie grubym. [4]

W tabeli poniżej (Tabela 4) przedstawiono badania stosowane w celu kontroli stanu pacjenta, wraz z częstością ich wykonywania.

Tabela 4.
Ocena przebiegu powikłań akromegalii [3]

Badanie	Częstość kontroli
Ciśnienie krwi	podczas każdego badania
EKG wysiłkowy	w przypadku objawów stenokardialnych
Glikemia na czczo	co 6 mies.
OGTT	w przypadku podejrzenia cukrzycy
HbA1c ^a	co 6 mies. w przypadku cukrzycy
Stężenie wapnia i fosforu w surowicy	w przypadku kamicy nerek
USG ^b tarczycy	co 1–2 lata

Badanie	Częstość kontroli
Kolonoskopia, badanie densytometryczne (w hipogonadyzmie)	co 2–3 lata
Echokardiografia, EKG, polisomnografia, lipidogram, TSH, FT4 ^c , u mężczyzn: PRL, testosteron, u kobiet: PRL, LH ^d , FSH ^e , E2 ^f	co rok

- a) hemoglobina glikowana
- b) ultrasonografia
- c) wolna tyroksyna
- d) hormon luteinizujący
- e) hormon folikulotropowy
- f) estradiol

2.8. Ocena zależności pomiędzy kontrolą biochemiczną a śmiertelnością, występowaniem powikłań oraz jakością życia u pacjentów z akromegalią

Głównym celem leczenia akromegalii jest zmniejszenie śmiertelności spowodowanej powikłaniami związanymi z długotrwałym podwyższeniem stężenia GH i IGF-1, jak również poprawa jakości życia pacjentów. W przypadku badań nad akromegalią do oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie wykorzystuje się parametr określany jako kontrola biochemiczna, a oparty na pomiarach poziomu GH oraz IGF-1. Uzyskanie kontroli biochemicznej opiera się wyłącznie na pomiarach laboratoryjnych i nie odzwierciedla w sposób bezpośredni poprawy stanu zdrowia lub samopoczucia pacjenta.

2.8.1. Śmiertelność

Zależność pomiędzy obniżeniem poziomu GH poniżej 2,5 µg/ml oraz normalizacją IGF-1 a śmiertelnością oceniono w metaanalizie 18 badań (Holdaway 2008), w której uwzględniono 4 806 pacjentów z akromegalią. Standaryzowany współczynnik śmiertelności (SMR) obliczony dla całej badanej populacji wyniósł 1,7, co świadczy o tym, iż u pacjentów z akromegalią śmiertelność jest wyższa niż w populacji ogólnej. W pracy wykazano, iż u pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną (GH <2,5 µg/l lub normalizacja IGF-1) SMR był niższy niż u pozostałych chorych. Ponadto u osób osiągających kontrolę biochemiczną śmiertelność była zbliżona do populacji ogólnej. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 5, Wykres 1, Wykres 2). [49]

Związek pomiędzy kontrolą biochemiczną a śmiertelnością analizowano również w licznych badaniach (Tabela 6). W większości z nich obserwowano niższą śmiertelność u pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną niż w przypadku chorych z aktywną chorobą pomimo zastosowanego leczenia.

Zagadnienie to zostało szerzej opisane w Analizie Ekonomicznej. [50]

Tabela 5.
Wpływ kontroli biochemicznej na śmiertelność u pacjentów z akromegalią - wynik metaanalizy [49]

Populacja	Liczba badań	SMR [95% CI]
Ogółem	18	1,7 [1,5; 2,0]
GH <2,5 µg/l ^a	9	1,1 [0,9; 1,4]
GH >2,5 µg/l ^a	10	1,9 [1,5; 2,4]

Populacja	Liczba badań	SMR [95% CI]
Normalizacja IGF-1 ^a	6	1,1 [0,9; 1,4]
Podwyższony poziom IGF-1 ^a	5	2,5 [1,6; 4,0]

SMR – standaryzowany współczynnik śmiertelności

a) Poziom GH lub IGF-1 po leczeniu.

Tabela 6.
Wyniki badań pierwotnych oceniających wpływ kontroli choroby na śmiertelność

Badanie	Liczebność próby	Definicja kontroli biochemicznej	Śmiertelność (SMR [%])		
			Ogółem	Kontrolowana choroba	Brak kontroli choroby
Abosch 1998 [51]	254	GH <5 µg/l	bd	1,01	3,10
Arita 2003 [52]	73	GH <2,5 µg/l	1,17	1,10	0,6 ^a
	50	GH 2,5–5 µg/l		1,59	
Arosio 2012 [53]	1522	Normalizacja IGF-1, GH<2,5 µg/l i/lub OGTT GH < 1 µg/l	1,13	0,59	1,93
Beauregard 2003 [54]	223	Normalizacja IGF-1, GH<2,5 µg/l i/lub OGTT GH <1 µg/l lub <2 µg/l ^b	bd	0,88	4,81
Colao 2014 [55]	627 (407/220) ^c	Normalizacja IGF-1, GH<2,5 µg/l i/lub OGTT GH < 1 µg/l	2,0 / 0,66 ^c	1,25	bd
Mercado 2014 [56]	442	GH <2,5 µg/l	0,72	0,44	1,5
Orme 1998 [38]	1362	GH <2,5 µg/l	bd	1,10	1,41 / 2,12 ^d
Swearingen 1998 [57]	162	Normalizacja IGF-1, GH<2,5 µg/l (<5 µg/l u starszych pacjentów), OGTT GH < 2 µg/l	1,16	0,85	1,8
Trepp 2005 [39]	94	Normalizacja IGF-1, GH<2,5 µg/l, OGTT GH < 2 µg/l	1,34	1,3	1,38
Wu 2010 [58]	142	Normalizacja IGF-1, GH<2 µg/l,	1,93	0,46	3,11

SMR – standaryzowany współczynnik śmiertelności

a) N = 31; GH >5 µg/l.

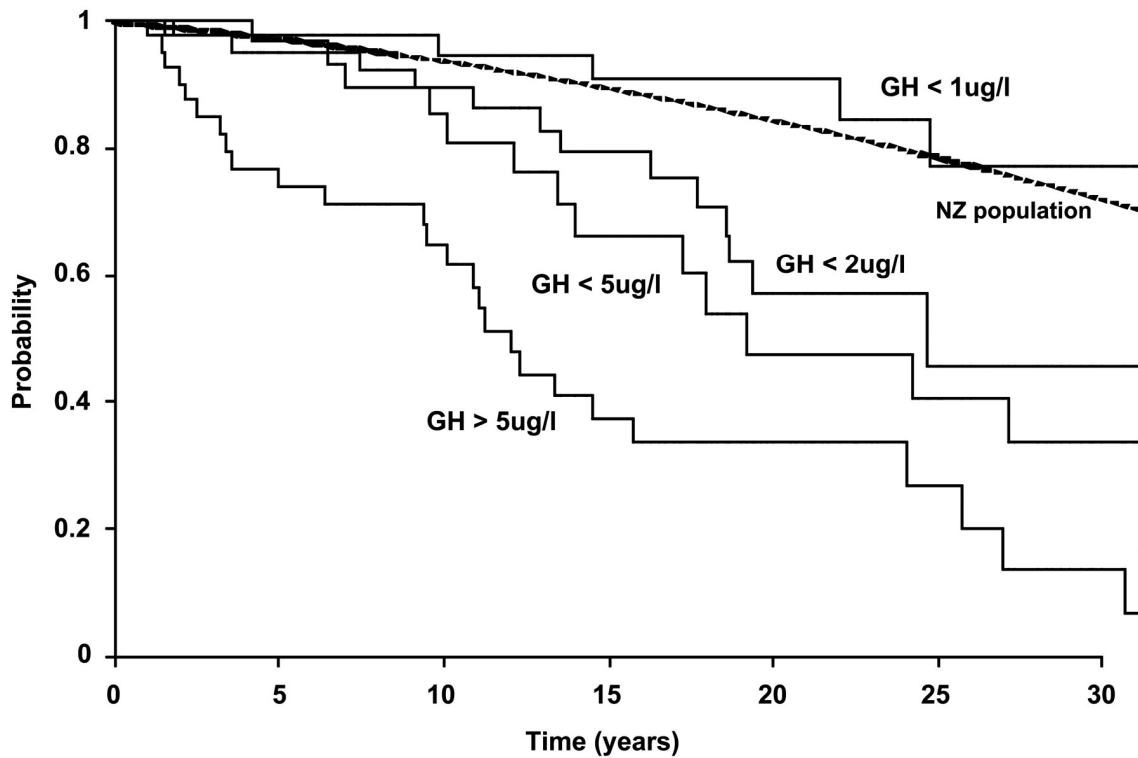
b) GH-IRMA lub GH-RIA.

c) kohorta z Bułgarii / Włoch.

d) GH 2,5-9,9 µg/l / GH >10 µg/l.

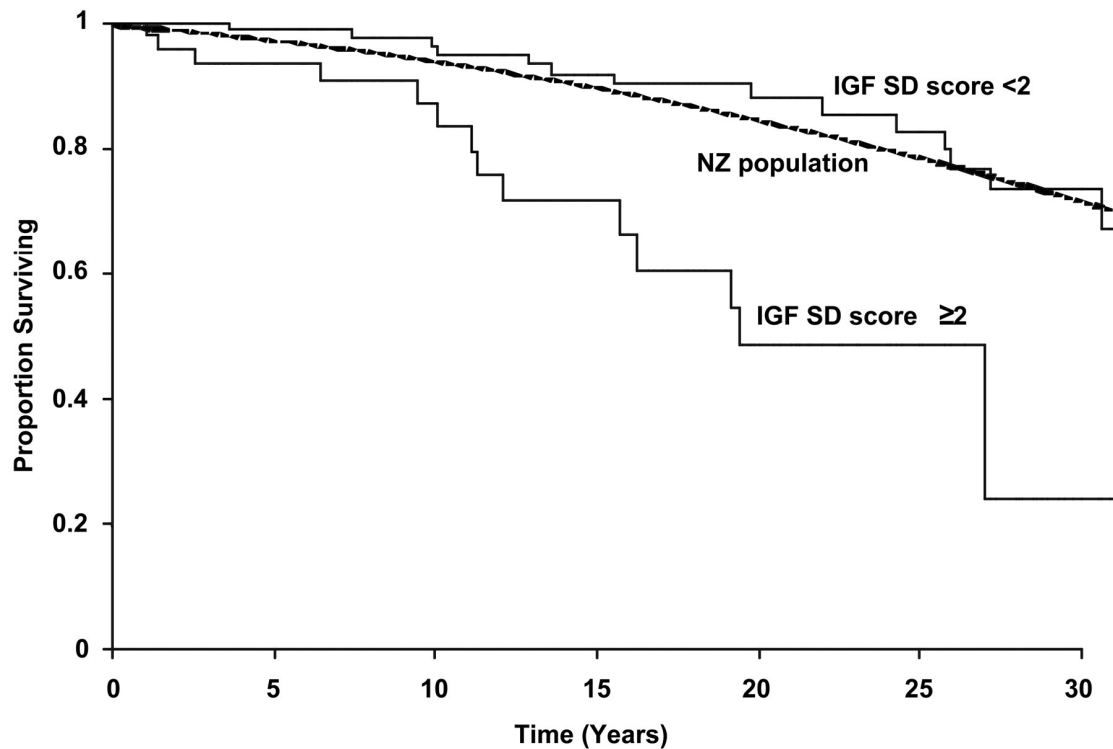
Wykres 1.

Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z akromegalią w zależności od stężenia GH w osoczu w ostatnim wywiadzie w porównaniu z populacją ogólną (na podstawie Holdaway 2004) [59]



Wykres 2.

Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z akromegalią w zależności od stężenia IGF-1 w osoczu w ostatnim wywiadzie w porównaniu z populacją ogólną (na podstawie Holdaway 2004) [59]



2.8.2. Komplikacje

Do najczęstszych komplikacji akromegalii, które często prowadzą do zgonu, zalicza się powikłania ze strony układu krążenia (60%) oraz oddechowego (25%). [8]

Układ krążenia

U chorych z akromegalią częściej niż w populacji ogólnej występują: kardiomiopatia, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, zmiany zastawkowe, miażdżyca tętnic, a w długotrwałej chorobie również zastoinowa niewydolność serca. [8, 60] Przyczyną zmian w obrębie układu krążenia jest utrzymujący się przetrwale podwyższony poziom GH oraz IGF-1, aczkolwiek wykazano, iż nawet krótki czas ekspozycji na wysokie stężenia GH może prowadzić do zmian w sercu. [60, 61] W licznych badaniach zaobserwowano związek pomiędzy biochemiczną kontrolą choroby a funkcjonowaniem układu krążenia (Schemat 1, Tabela 7). Osiągnięcie kontroli biochemicznej choroby wiąże się m.in. z poprawą wydajności pracy serca, zmniejszeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak również z redukcją ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej.

Schemat 1.
Wpływ uzyskania kontroli biochemicznej w akromegalii na funkcjonowanie układu krążenia [62–69]

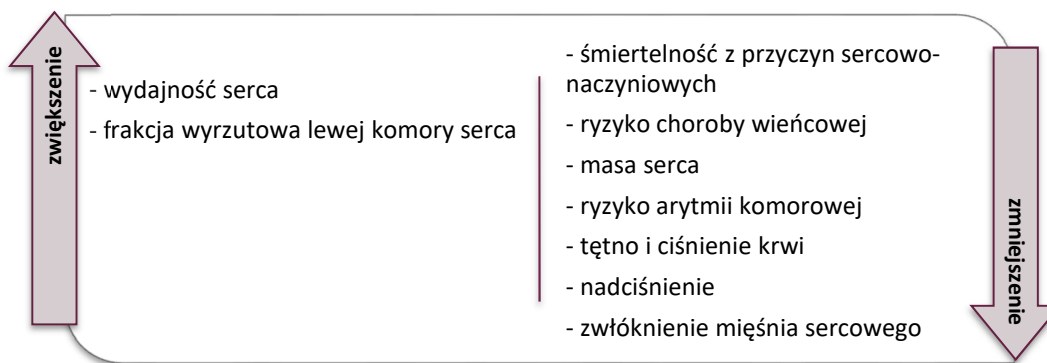


Tabela 7.
Korelacje między kontrolą biochemiczną a funkcjonowaniem układu krążenia

	Korelacja	Badanie	Liczebność	Współczynnik korelacji, wartość p
IGF-1	masa lewej komory serca	Toumanidis 2011 [70]	69	r = 0,28, p <0,02
	grubość ściany tylnej			p = 0,035
	wymiary lewego przedsionka	Davi 2008 [69]	36	p = 0,037
GH	indeks masy LV			p = 0,036
GH i IGF-1	wczesne zmiany zwłóknienia serca	Bogazzi 2005 [64]	22	p <0,0001

Układ oddechowy

Powikłania ze strony układu oddechowego wynikają ze zmian we wszystkich elementach tego układu. Na skutek podwyższonego poziomu GH oraz IGF-1 powiększeniu ulega język, dochodzi do rozrostu tkanek miękkich gardła, obrzęku i dysfunkcji strun głosowych, zwężenia górnych dróg oddechowych jak również wzrostu objętości klatki piersiowej. Często występuje też duszność, chrapanie oraz objawy bezdechu sennego. Częściej też niż w populacji ogólnej obserwuje się występowanie rozedmy i rozstrzeni oskrzeli. [8] Zgony z przyczyn oddechowych są ok. trzy razy częstsze u pacjentów z akromegalią niż w populacji ogólnej. [71]

Bezdech senny występuje u ok. 45–80% chorych z akromegalią i odpowiada za zwiększoną śmiertelność na skutek zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej, nadciśnienia, jak również zawału mięśnia sercowego czy wypadków drogowych. [72] Bezdech senny występuje częściej u pacjentów z aktywną chorobą niż u chorych z kontrolowaną akromegalią (Tabela 8). Pacjenci, u których występuje bezdech senny, mają wyższy poziom GH oraz IGF-1. [72] Davi i wsp. wykazali istotną statystycznie korelację między poziomem IGF-1 a występowaniem obturacyjnego bezdechu sennego. [69]

Tabela 8.
Częstość występowania bezdechu sennego u pacjentów z kontrolowaną i aktywną chorobą [%]

Badanie	N	Definicja kontroli biochemicznej	Kontrolowana choroba	Brak kontroli choroby	p
Davi 2008 [69]	36 (18/18)	Normalizacja IGF-1 i OGTT GH <1 µg/l	39%	56%	bd
Martin-Rodriguez 2013 [32]	40 (20/20)	Normalizacja IGF-1, OGTT GH <0,4 µg/l	5%	25%	bd
Matta 2008 [59]	93 (36/57)	Normalizacja IGF-1, GH <2,5 µg/l i OGTT GH <1 µg/l	17%	44%	<0,007
Roemmler 2011 [73]	52 (23/29)	Normalizacja IGF-1 i GH <1 µg/l	48%	66%	0,249

2.8.3. Jakość życia

Pogorszenie jakości życia u pacjentów z akromegalią wynika z przewlekłego charakteru choroby, występowania chorób współistniejących, jak również z ciężaru samej terapii. U pacjentów najczęściej obserwuje się pogorszenie jakości życia w zakresie zdrowia ogólnego, witalności oraz wyglądu. [74]

Badania, w których analizowano zmianę jakości życia (w skali AcroQoL) pacjentów z akromegalią w wyniku terapii, przedstawiono poniżej (Tabela 9). W analizowanych badaniach obserwowano poprawę jakości życia u pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną w porównaniu do chorych z aktywną chorobą, aczkolwiek w większości prac różnice między grupami nie osiągnęły progu istotności statystycznej. W badaniu Trepp 2005 wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia u pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną w zakresie ogólnej oceny, oceny zdrowia

psychicznego, fizycznego oraz relacji osobistych. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 9).

W badaniu Paisley 2007 wykazano, iż redukcja poziomu IGF-1 jest skorelowana z poprawą jakości życia mierzoną w skali AcroQoL, zarówno w zakresie wyniku ogólnego, jak również w zakresie podskali dotyczącej zdrowia fizycznego i psychicznego oraz wyglądu. [75]

Tabela 9.
Jakość życia u pacjentów z kontrolowaną i aktywną akromegalią pomimo zastosowanego leczenia

Badanie	N	Zastosowane leczenie	Definicja kontroli choroby	Domena skali AcroQoL	Kontrolowana choroba	Aktywna choroba	p
					Mediana		
Celik 2013 [76]	57 (21/36)	Operacja, radioterapia, SSA, DA, pegwisomant, brak leczenia	Normalizacja IGF-1 i OGTT GH <1 µg/l	Wyn k ogólny	46,3	50,1	0,53
				Zdrowie fizyczne	28,5	25,0	bd
Da Silva 2013 [77]	32 (12/14)	Operacja, radioterapia	Normalizacja IGF-1 i GH <1 µg/l	Zdrowie psychiczne	52,5	44,0	bd
				Wyn k ogólny	79,5	69,0	bd
				Zdrowie fizyczne	59,3 ^c	48,7 ^c	0,232
Hua 2006 [78]	52 (30/22)	Operacja, radioterapia, lanreotyd	Normalizacja IGF-1 i OGTT GH <1 µg/l i średni GH <2,5 µg/l	Zdrowie psychiczne	59,5 ^c	56,6 ^c	0,699
				Relacje	70,6 ^c	67,5 ^c	0,706
				Wygląd	48,5 ^c	45,6 ^c	0,727
				Wyn k ogólny	59,4 ^c	53,7 ^c	0,453
Kepicoglu 2014 [79]	133 (84/49)	SSA i/lub pegwisomant	Normalizacja IGF-1 i GH <1 µg/l	Wyn k ogólny	60,0	68,0	0,01
				Zdrowie fizyczne	63,8	65,0	0,758
Matta 2008 [80]	93 (36/57)	Operacja, radioterapia, SSA, DA, pegwisomant	Normalizacja IGF-1 i OGTT GH <1 µg/l lub średni GH <2,5 µg/l	Zdrowie psychiczne	70,4	68,8	0,651
				Relacje	77,9	77,9	0,995
				Wygląd	63,1	58,3	0,215
				Wyn k ogólny	59,8	58,9	0,816
T'Sjoen 2007 [81]	291 (72/67/77 ^a)	Operacja, radioterapia, SSA, DA	Normalizacja IGF-1 i średni GH ≤2 µg/l	Zdrowie fizyczne	62,5 / 59,4	65,6	0,575
				Zdrowie psychiczne	69,2 / 64,3	71,4	0,856
				Relacje	75,0 / 78,6	78,6	0,216
				Wygląd	57,1 / 53,9	60,7	0,743
				Wyn k ogólny	64,8 / 61,4	65,9	bd
Trepp 2005 [82]	27 (21/6) ^b	Operacja, radioterapia, DA, SSA	Normalizacja IGF-1 i GH <1 µg/l	Zdrowie fizyczne	67 ^c	42 ^c	0,021
				Zdrowie psychiczne	68 ^c	44 ^c	0,023
				Relacje	73 ^c	52 ^c	0,042
				Wygląd	51 ^c	30 ^c	0,076
				Wyn k ogólny	68 ^c	43 ^c	0,01

- a) Pacjenci wyleczeni / z kontrolowaną chorobą / z aktywną chorobą.
- b) W badaniu udział wzięło 33 pacjentów z akromegalią, jednakże u 6 pacjentów wystąpiła częściowa odpowiedź (prawidłowy poziom GH lub IGF-1).
- c) Średnia.

3. ANALIZA WYTYCZNYCH

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu akromegalii przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano łącznie 8 opracowań zawierających wytyczne dotyczące omawianego problemu zdrowotnego. W analizie uwzględniono towarzystwa i organizacje działające na skalę międzynarodową i narodową. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu akromegalii

Akronim	Nazwa towarzystwa/organizacji	Obszar	Rok publikacji	Ref.
PTE	<i>Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne</i>	Przygotowanie do leczenia operacyjnego akromegalii za pomocą SSA	2007	[83]
x	<i>Polskie wytyczne</i>	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w akromegalii	2014	[4]
ACG	<i>Acromegaly Consensus Group</i>	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w akromegalii	2014, 2009	[84, 85]
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w akromegalii	2011	[12]
CCG	<i>Canadian Consensus Guidelines</i>	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w akromegalii	2006	[46]
ESC	<i>Endocrine Society</i>	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w akromegalii	2014	[11]
FPC/FES	<i>French Pituitary Club, French Endocrinology Society</i>	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w akromegalii	2009	[86]

W niniejszym rozdziale zaprezentowano podsumowanie rekomendacji przedstawionych w poszczególnych opracowaniach dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu akromegalii.

3.1.1. Wytyczne polskie

Zgodnie z wytycznymi opracowanymi przez PTE w 2007 roku w leczeniu akromegalii wywołanej przez gruczolaka przysadki mózgowej stosuje się leczenie chirurgiczne, które polega na wycięciu guza. Przed zabiegiem operacyjnym rekomendowane jest stosowanie SSA o przedłużonym działaniu (oktreotyd LAR lub lanreotyd Autogel) w celu normalizacji lub możliwie maksymalnego obniżenia

stężenia GH i IGF-1. Czas leczenia przedoperacyjnego powinien wynosić 3 lub 6 mies., odpowiednio w przypadku mikro- i makrogruczolaków. [83]

Według wytycznych z 2014 r. podstawowym celem leczenia akromegalii jest normalizacja wydzielania GH, co wiąże się z przywróceniem oczekiwanej długości życia oraz poprawą jego jakości u pacjentów. Celem terapii jest również usunięcie lub znaczące zmniejszenie wielkości gruczolaka przysadki, które powinno skutkować ustąpieniem schorzeń związanych z jego rozrostem. W dokumencie podkreślono, iż wybór leczenia powinien być oparty na ocenie ogólnego stanu pacjenta i jego gotowości do poddania się operacji, jak również powinien uwzględniać ryzyko komplikacji. [4]

Podstawową metodą leczenia akromegalii jest selektywne usunięcie gruczolaka przysadki z dojścia przez zatokę klinową (w razie pozaprzysadkowego źródła choroby leczenie polega na usunięciu guza neuroendokrynnego, ekotopowo wydzielającego somatoliberynę). Skuteczność leczenia operacyjnego guzów przysadki zależy od ich wielkości, lokalizacji i stopnia rozprzestrzenienia, a także od doświadczenia lekarza przeprowadzającego zabieg oraz od typu guza. U pacjentów z istotnymi przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego, z niską szansą na wyleczenie lub poprawę kliniczną (pacjenci z dużymi guzami zewnątrzsiodłowymi, bez znaczącego uciskania na nerwy wzrokowe) lub w przypadku braku zgody na przeprowadzenie zabiegu, zalecane jest stosowanie SSA. W przypadku makrogruczolaków zalecane jest stosowanie SSA przed zabiegiem operacyjnym. [4]

U większości pacjentów leczenie farmakologiczne jest uzupełnieniem chirurgicznego usunięcia guza, a jego podstawą są SSA o przedłużonym działaniu (lanreotyd, oktreotyd), przy czym wytyczne podkreślają, iż skuteczność i profil bezpieczeństwa tych leków jest zbliżony. Po 3 miesiącach stosowania SSA zalecana jest optymalizacja dawki w zależności od uzyskanego efektu klinicznego i laboratoryjnego. W przypadku nieskuteczności terapii za pomocą oktreotydu podawanego domięśniowo w dawce 30 mg co 4 tygodnie, dawkę można zwiększyć do 40 mg co 4 tygodnie. SSA mogą być również stosowane u pacjentów w oczekiwaniu na efekty radioterapii. [4]

W razie nieskuteczności SSA zalecane jest:

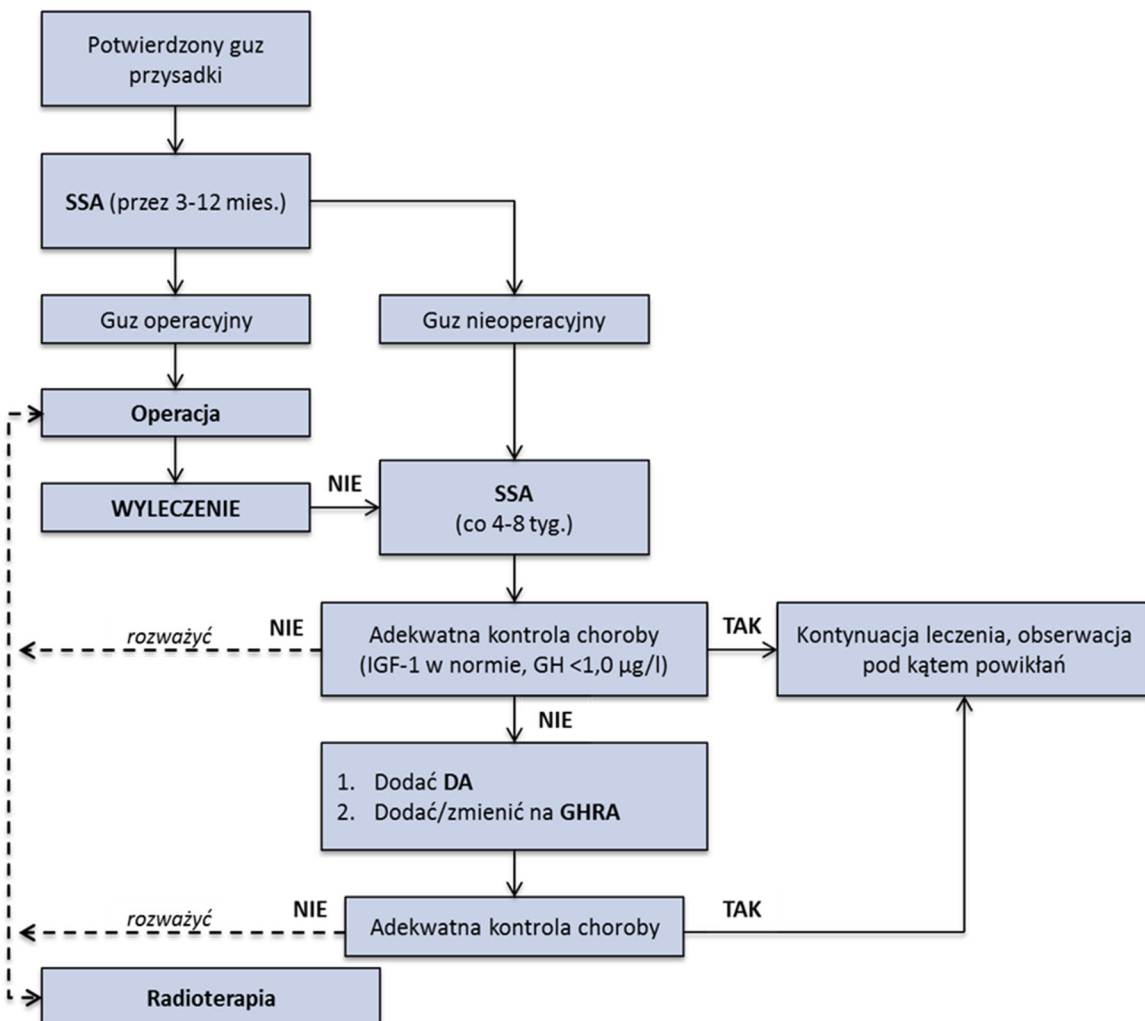
- dodanie DA (bromokryptyna lub kabergolina),
- dodanie lub zmiana na GHRA (pegwisomant) – podawanie pegwisomantu nie prowadzi do zmniejszenia objętości guza, zachodzi więc potrzeba jego kontrolowania poprzez obrazowanie z użyciem rezonansu magnetycznego, a w razie powiększenia się guza, zalecane jest stosowanie SSA. [4]

Ze względu na zwiększającą się skuteczność leczenia chirurgicznego i farmakologicznego stosowanie konwencjonalnej radioterapii w leczeniu akromegalii jest kontrowersyjne. Radioterapia stereotaktyczna może być rozważana jedynie w razie braku skuteczności leczenia chirurgicznego i farmakologicznego. W ciągu 10 lat normalizacja poziomu IGF-1 osiągnięta jest jedynie u ok. 40% pacjentów przy zastosowaniu tej metody, a sama radioterapia związana jest z występowaniem licznych komplikacji (niewydolność przedniego płata przysadki, zaburzenia krążenia mózgowego lub powstawanie nowych guzów). [4]

Podczas oceny skuteczności leczenia farmakologicznego należy wziąć pod uwagę ogólny stan pacjenta (w tym ocenę pola widzenia i poziom jakości życia) oraz ocenić poziom IGF-1 i GH (bez konieczności przeprowadzania testu obciążenia glukozą). Leczenie farmakologiczne można uznać za skuteczne, jeśli uzyskano adekwatny stopień kontroli choroby, tj. poziom IGF-1 w surowicy mieści się w normie dla wieku i płci, a poziom GH $<1,0 \mu\text{g/l}$. Należy również prowadzić stałą obserwację pod kątem powikłań akromegalii, a w razie potrzeby, wdrożyć leczenie. Zalecane jest okresowe przeprowadzanie specjalistycznych badań, w celu oceny funkcjonowania układu krwionośnego, oddechowego i rozrodczego oraz tarczycy, a także monitorowanie pod kątem zaburzeń hormonalnych i metabolicznych. Ze względu na zwiększone ryzyko nowotworzenia zalecana jest również obserwacja pod kątem występowania zmian nowotworowych w tarczycy i jelicie grubym. [4]

Schemat postępowania terapeutycznego zgodny z polskimi wytycznymi postępowania w akromegalii przedstawiono poniżej (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat postępowania w leczeniu akromegalii wg polskich wytycznych [4]



3.1.2. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie

Wszystkie wytyczne wskazują, iż podstawowym celem leczenia akromegalii jest normalizacja parametrów laboratoryjnych, zmniejszenie objętości gruczolaka przysadki lub kontrola jego rozrostu, poprawa stanu klinicznego pacjenta (ustąpienie objawów i schorzeń towarzyszących) oraz przywrócenie prognozowanej długości życia. [11, 12, 46, 84–86]

W leczeniu akromegalii zastosowanie mają: zabiegi chirurgiczne, SSA, DA (kabergolina, bromokryptyna) oraz GHRA (pegwisomant), jak również radioterapia. Wszystkie aktualne wytyczne w leczeniu akromegalii rekomendują stosowanie SSA o przedłużonym działaniu, do których należą lanreotyd, oktreotyd. Oba preparaty charakteryzują się podobną skutecznością i zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Spośród dostępnych leków z grupy DA wytyczne zalecają stosowanie kabergoliny, ze względu na wyższą skuteczność niż bromokryptyna (AACE). Wytyczne CCG wskazują, że bromokryptyna nie jest rekomendowana do stosowania w leczeniu akromegalii. Zgodnie z rekomendacjami FPC/FES oraz CCG stosowanie DA może być szczególnie wskazane w przypadku obecności guzów mieszanych, wydzielających zarówno GH, jak i prolaktynę.

Zgodnie z wytycznymi wskaźnikiem skuteczności leczenia jest ocena poziomu GH i IGF-1 w surowicy. Skuteczne leczenie powinno prowadzić do normalizacji stężeń IGF-1 oraz obniżenia aktywności GH:

- według rekomendacji ESC oraz ACG, niezależnie od rodzaju terapii, za skuteczne uznaje się leczenie prowadzące do stężenia GH $<1,0 \mu\text{g/l}$,
- według wytycznych FPC/FES skuteczne jest leczenie prowadzące do stężenia GH $<2,5 \mu\text{g/l}$.

Według wszystkich wytycznych podstawową metodą leczenia akromegalii jest operacyjne usunięcie gruczolaka przysadki, głównie przez zatokę klinową. Operacja jest zalecana jako leczenie z wyboru u wszystkich pacjentów, u których stwierdza się występowanie mikrogruczolaka oraz u pacjentów z nieinwazyjnym makrogruczolakiem. [11, 12, 46, 84–86] W przypadku istnienia przeciwwskazań do przeprowadzenia zabiegu, braku zgody pacjenta lub niskiego prawdopodobieństwa skuteczności zabiegu, rekomendowane jest stosowanie SSA jako leczenia podstawowego. [11, 12, 46, 84–86]

Większość wytycznych (AACE, FPC/FES, ESC, CCG) zaleca przedoperacyjne stosowanie leczenia farmakologicznego za pomocą SSA w celu poprawy: stanu pacjenta, wyników leczenia chirurgicznego oraz uniknięcia komplikacji (szczególnie u pacjentów, u których występuje przerost gardła, bezdech senny lub niewydolność serca). [11, 12, 46, 86] W dokumencie opracowanym przez ACG zwrócono uwagę, iż przedoperacyjne stosowanie SSA u pacjentów z makrogruczolakami może wpływać na poprawę skuteczności zabiegu (niska siła dowodów). [85]

W razie konieczności stosowania uzupełniającego leczenia po zabiegu chirurgicznym wszystkie wytyczne zalecają wdrożenie terapii farmakologicznej z wykorzystaniem długo działających SSA, tj. lanreotydu i oktreotydu (AACE, ACG, ESC, CCG) lub pegwisomantu (ESC). U pacjentów z niewielkim wzrostem poziomu IGF-1 (bazowy poziom mniejszy niż dwukrotność górnej granicy normy) oraz łagodnymi objawami klinicznymi możliwe jest stosowanie agonistów dopaminy: kabergoliny (AACE,

ACG, CCG, ESC) lub bromokryptyny (AACE). W przypadku pacjentów, u których udało się uzyskać kontrolę nad chorobą, należy rozważyć zmianę dawkowania (zmniejszenie dawki lub wydłużenie przerw między kolejnymi podaniami leku), a następnie, jeśli kontrola choroby jest utrzymana, można rozważyć odstawienie leków i kontrolowanie poziomu IGF-1 (ACG). W przypadku częściowej odpowiedzi na terapię SSA (poziom IGF-1 znacząco zmniejszony, ale nadal przekraczający górną granicę normy) wytyczne zalecają:

- zwiększenie dawki SSA lub skrócenie okresu między kolejnymi podaniami leku (ACG, FPC/FES),
- dodanie pegwisomantu (ACG, ESC),
- dodanie DA: kabergoliny (AACE, CCG, FPC/FES, ESC),
- leczenie chirurgiczne (FPC/FES).

U chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie preparatami SSA wytyczne zalecają zmianę terapii na pegwisomant (AACE, ACG, FPC/FES). Wytyczne FPC/FES, CCG oraz AACE rekomendują terapię za pomocą pegwisomantu w monoterapii u chorych, u których nie udało się uzyskać kontroli nad chorobą pomimo stosowania SSA, również w skojarzeniu z DA.

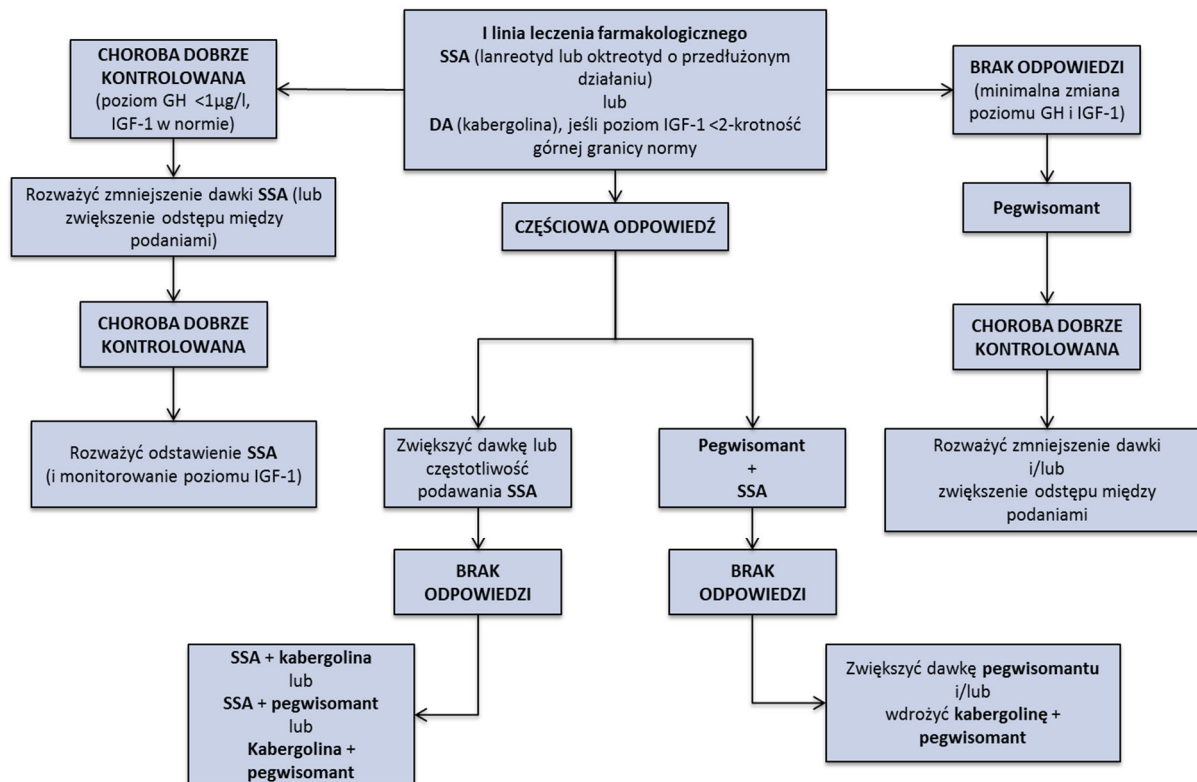
Większość wytycznych podkreśla, iż radioterapia powinna być stosowana jako ostateczna opcja terapeutyczna, w przypadku braku skuteczności leczenia chirurgicznego i/lub farmakologicznego (AACE, CCG, FPC/FES). Wynika to z faktu, iż częstym następstwem radioterapii są objawy niepożądane, a jej efekt pojawia się z kilkuletnim opóźnieniem. Ponadto w oczekiwaniu na efekty radioterapii powinno stosować się dodatkowo leczenie farmakologiczne – za pomocą SSA. Wytyczne ESC wskazują, iż radioterapia może być rozważana na każdym etapie postępowania terapeutycznego. Według zaleceń AACE radioterapia powinna być rozważana jako leczenie wspomagające u pacjentów nieodpowiadających w pełni na leczenie chirurgiczne i/lub farmakologiczne, lub u pacjentów preferujących radioterapię. W przypadku agresywnych gruczolaków wytyczne FPC/FES zalecają rozważenie wcześniejszego wprowadzenia radioterapii. Algorytm leczenia akromegalii przedstawiony przez ACG w 2014 r. nie uwzględnia radioterapii (jako terapii ratunkowej) ze względu na fakt, iż decyzja o skierowaniu pacjenta na radioterapię podejmowana jest zwykle przez zespół specjalistów. W starszym dokumencie (z 2009 r.) radioterapię rekomendowano jako trzecią linię leczenia, po niepowodzeniu leczenia chirurgicznego i farmakologicznego, jak również wskazano, iż okazjonalnie może być stosowana w drugiej linii.

W miarę możliwości zalecane jest przeprowadzenie radioterapii stereotaktycznej, ze względu na wyższą skuteczność i kilkakrotnie szybszą remisję biochemiczną w porównaniu z radioterapią konwencjonalną (AACE, ESC). Schemat leczenia farmakologicznego w leczeniu akromegalii wg ACG przedstawiono poniżej (Rysunek 4).

W części wytycznych (ESC, ACG, FPC/FES) zwrócono również uwagę na terapię nowym analogiem somatostatyny – pasyreotydem. Ze względu na fakt, iż jest to nowa opcja terapeutyczna,

w wytycznych nie zawarto szczegółowych rekomendacji dotyczących stosowania pasyreotydu u pacjentów z akromegalią. [11, 12, 46, 84–86]

Rysunek 4.
Schemat postępowanie w leczeniu akromegalii wg wytycznych ACG



3.2. Podsumowanie wytycznych

Rekomendacje odnalezione w wytycznych polskich zasadniczo pokrywają się z zaleceniami międzynarodowymi. Zestawienie najistotniejszych z punktu widzenia przedmiotowej analizy zaleceń sformułowanych w wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Podsumowanie wytycznych w leczeniu akromegalii

Zalecenia	PTE 2014	AACE 2011	ACG 2014	CCG 2006	ESC 2014	FPC/FES 2009
Chirurgiczna resekcja guza jako leczenie podstawowe	√	√	√	√	√	√
Przedoperacyjne stosowanie SSA	√	√	√ ^a	√	√	√
SSA jako leczenie podstawowe w przypadku przeciwwskazań lub braku zgody pacjenta	√	√	√	√	√	√
SSA jako leczenie uzupełniające po nieskutecznym zabiegu chirurgicznym (I linia leczenia farmakologicznego)	√	√	√	√	√ ^b	√

Zalecenia	PTE 2014	AACE 2011	ACG 2014	CCG 2006	ESC 2014	FPC/FES 2009	
Lanreotyd ATG i oktreotyd LAR uważane są za równoważne	√	√	√	x	√	x	
Kabergolina jako leczenie uzupełniające w przypadku łagodnej choroby ^c (I linia leczenia farmakologicznego)	x	√ ^d	√	√	√	x	
Nieskuteczność SSA (II linia leczenia farmakologicznego)	Zwiększenie dawki SSA	√	x	√	x	x	√
	SSA + DA	√	√	x	√	√	√
	SSA + Pegwisomant	√	x	√	x	√	x
	Pegwisomant	√	x	√	√	x	√
Nieskuteczność SSA i DA	Pegwisomant	x	√	√	x	x	√
Radioterapia jako terapia ratunkowa (nieskuteczność leczenia chirurgicznego i/lub farmakologicznego)	√	x	√	√	x	√	

√ – interwencja zalecana przez towarzystwo/zespół ekspertów na danym etapie leczenia; x – brak zaleceń

a) Przedoperacyjne stosowanie SSA u pacjentów z makrogruczolakami może wpływać na poprawę skuteczności zabiegu (niska siła dowodów).

b) SSA lub pegwisomant.

c) Łagodna choroba definiowana jest jako: bazowy IGF-1 umiarkowanie podwyższony oraz łagodne objawy kliniczne.

d) Możliwe również stosowanie bromokryptyny.

4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW

4.1. Pasyreotyd (Signifor®)

Grupa farmakoterapeutyczna

Hormony przysadki i podwzgórza oraz ich analogi, somatostatyna i analogi, kod ATC: H01CB05 [6]

Mechanizm działania

Pasyreotyd jest cyklicznym heksapeptydem, analogiem somatostatyny. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny. U ludzi wyodrębniono pięć podtypów receptorów somatostatyny: SSTR 1, 2, 3, 4 i 5. Ze względu na szeroki profil wiązania z receptorami somatostatyny pasyreotyd może stymulować zarówno podtyp SSTR 2, jak i SSTR 5 receptorów mających istotne znaczenie dla zahamowania wydzielania GH i IGF-1. [6]

Wskazania do stosowania

Pasyreotyd (w postaci proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny. Dodatkowo pasyreotyd (w postaci roztwór do wstrzykiwań) wskazany jest w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. [6]

Dawkowanie i sposób podawania w akromegalii

Zalecana dawka początkowa PAS wynosi 40 mg podawana co 4 tyg. Dawkę można zwiększyć maksymalnie do 60 mg u pacjentów z brakiem pełnej kontroli stężenia GH i IGF-1 po 3 miesiącach leczenia produktem leczniczym Signifor® w dawce 40 mg. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie (IGF-1 < LLN) może być wymagane tymczasowe lub stałe zmniejszenie dawki o 20 mg. Ewentualne pominięte wstrzyknięcie należy podać możliwe jak najszybciej, a kolejną dawkę następną zaplanować po upływie 4 tygodni. [6]

Produkt leczniczy Signifor® jest podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym wykonywanym przez odpowiednio przeszkolony fachowy personel medyczny. Zawiesinę z produktem leczniczym Signifor® należy przygotować bezpośrednio przed podaniem. W przypadku wielokrotnego podania należy zmieniać miejsca podania leku z lewego mięśnia pośladkowego na prawy. [6]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha). [6]

Działania niepożądane

- **Występujące bardzo często ($\geq 1/10$):** hiperglikemia, cukrzyca, biegunka, kamica żółciowa;
- **Występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):** niedokrwistość, niewydolność nadnerczy, cukrzyca typu II, zaburzenia tolerancji glukozy, ból głowy, zawroty głowy, bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu QT, nudności, wzdęcia, ból brzucha, łysienie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi;
- **Występujące niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$):** wzrost aktywności amylazy. [6]

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Signifor® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novartis Europharm Limited przez Komisję Europejską dnia 24 kwietnia 2012 r. [6] Preparat wydawany jest z przepisu lekarza (Rp). [87]

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Signifor® nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. [88]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce

Signifor® (Novartis Europharm Limited) [87]

4.2. Oktreotyd (Sandostatin® LAR®)

Grupa farmakoterapeutyczna

Somatostatyna i jej analogi, kod ATC: H01CB02 [47]

Mechanizm działania

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie GH oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez wewnątrzwydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy. U zwierząt oktreotyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, wykazując większą

selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu. W przeciwieństwie do somatostatyny oktreotyd hamuje przede wszystkim uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje efektu z odbicia wynikającego z hipersekcji hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią). [47]

Wskazania do stosowania

- Leczenie pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii. [47]
- Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, np. rakowiakami z cechami zespołu rakowiaka. [47]
- Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne niezajdujące się w środkowej części prajelita. [47]
- Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH:
 - gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i (lub) radioterapii;
 - u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie;
 - u pacjentów napromienianych, aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność. [47]

Dawkowanie i sposób podawania w akromegalii

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od podawania produktu Sandostatin® LAR® w dawce 20 mg co 4 tygodnie przez 3 miesiące. Pacjenci przyjmujący podskórnie oktreotyd mogą rozpocząć leczenie produktem Sandostatin® LAR® następnego dnia po ostatnim podaniu podskórnym preparatu. Następnie należy dostosować dawkę produktu na podstawie stężenia w surowicy GH i IGF-1 oraz objawów klinicznych. [47]

U pacjentów, u których po 3 miesiącach objawy kliniczne i parametry biochemiczne (GH; IGF-1) nie są zadowalająco kontrolowane (stężenia GH nadal są większe niż 2,5 µg/l), dawka może zostać zwiększona do 30 mg co 4 tygodnie. Jeśli po 3 miesiącach parametry GH, IGF-1 i (lub) inne objawy nadal nie są zadowalająco kontrolowane podczas podawania dawki 30 mg, dawka może zostać zwiększona do 40 mg co 4 tygodnie. [47]

U pacjentów, u których stężenie GH utrzymuje się stale poniżej 1 µg/l, a stężenie IGF-1 w surowicy uległo normalizacji oraz u których najszybciej ustępujące objawy przedmiotowe i podmiotowe akromegalii cofnęły się po 3 miesiącach leczenia dawką 20 mg, można zastosować produkt leczniczy Sandostatin® LAR® w dawce 10 mg co 4 tygodnie. Jednakże, szczególnie w tej grupie pacjentów wskazane jest ściśle monitorowanie skuteczności leczenia przez oznaczanie stężeń GH i IGF-1 w surowicy oraz ocenę klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych podczas leczenia tą małą dawką produktu Sandostatin® LAR®. U pacjentów otrzymujących ustaloną dawkę produktu leczniczego Sandostatin® LAR® należy określać stężenie GH i IGF-1 co 6 miesięcy. [47]

Produkt leczniczy Sandostatin® LAR® może być podawany wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Kolejne wstrzyknięcia domięśniowe należy wykonywać w lewy lub prawy mięsień pośladkowy. [47]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [47]

Działania niepożądane

- **Występujące bardzo często ($\geq 1/10$):** biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcia, gazy, bóle głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia;
- **Występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):** niestrawność, wymioty, wzdęcia, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwienie kału, zawroty głowy, niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie stężenia całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4), zapalenie pęcherzyka żółciowego, błotko żółciowe, hiperbilirubinemia, hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, brak łaknienia, osłabienie, zwiększenie aktywności aminotransferaz, świąd, wysypka, łysienie, duszność, bradykardia;
- **Występujące niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$):** odwodnienie, tachykardia. [47]

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Sandostatin® LAR® został dopuszczony do obrotu w Polsce na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novartis Pharma GmbH dnia 24 listopada 1999 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano dnia 16 maja 2014 r. [47] Preparat wydawany jest z przepisu lekarza (Rp). [87]

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Sandostatin® LAR® jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w leczeniu akromegalii w ramach wykazu leków refundowanych (poziom odpłatności – ryczałt). [88]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce

Sandostatin® LAR® (Novartis Pharma GmbH) [87]

4.3. Lanreotyd (Somatuline® Autogel®)

Grupa farmakoterapeutyczna

Hormony podwzgórza; somatostatyna i analogi, kod ATC: H01CB03 [89]

Mechanizm działania

Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej somatostatyny i podobnie jak somatostatyna jest inhibitorem różnych funkcji endokrynych, neuroendokrynych, egzokrynych i parakrynych. Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów somatostatyny SSTR 2 i 5, z którymi po połączeniu hamuje wydzielanie GH. Ponadto lanreotyd hamuje wydzielanie motyliny, żołądkowego peptydu hamującego oraz polipeptydu trzustkowego, zmniejsza stężenie chromograniny A w osoczu i kwasu 5-hydroindoloocetowego w moczu u pacjentów z neuroendokrynnymi guzami przewodu pokarmowego. Lanreotyd obniża stężenie prolaktyny u przewlekle leczonych pacjentów chorujących na akromegalię, a także hamuje poposiłkowy wzrost przepływu krwi w tętnicy kręzkowej górnej i żyły wrotnej oraz obniża stymulowane prostaglandyną E1 wydzielanie sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego. [89]

Wskazania do stosowania

- długotrwałe leczenie chorych na akromegalię, gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu (GH) i/lub insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) pozostają nieprawidłowe po operacji i/lub radioterapii oraz u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i/lub zastosowanie radioterapii. Celem postępowania terapeutycznego w akromegalii jest obniżenie stężeń GH i IGF-1, i o ile jest to możliwe, doprowadzenie ich do wartości prawidłowych.
- leczenie objawów związanych z akromegalią,
- leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami,
- leczenie objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi. [89]

Dawkowanie i sposób podawania w akromegalii

Zalecana dawka początkowa wynosi 60–120 mg co 28 dni. Dawkę należy modyfikować w zależności od odpowiedzi pacjenta, mierzonej złagodzeniem objawów i/lub obniżeniem stężeń GH i/lub IGF-1. U pacjentów, u których SSA zapewnia dobrą kontrolę objawów chorobowych, produkt leczniczy Somatuline® Autogel® można wstrzykiwać w dawce 120 mg co 42 lub co 56 dni. [89]

Produkt leczniczy Somatuline® Autogel® należy wstrzykiwać głęboko podskórną w górny zewnętrzny kwadrant pośladka. W przypadku pacjentów otrzymujących stabilną dawkę lanreotydu oraz po odpowiednim przeszkoleniu i za zezwoleniem lekarza, preparat można podać samodzielnie lub przez przeszkoloną osobę w górną, zewnętrzną powierzchnię uda. Kolejne wstrzyknięcia należy wykonywać naprzemiennie po lewej i prawej stronie ciała. [89]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na somatostatynę, pochodne peptydy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [89]

Działania niepożądane

- **Występujące bardzo często ($\geq 1/10$):** biegunka, wolne stolce, ból brzucha, kamica żółciowa;
- **Występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):** wzrost aktywności lub nieprawidłowe stężenie aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowa aktywność aminotransferazy asparaginowej, wzrost stężenia bilirubiny we krwi, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost stężenia hemoglobiny glikozylowanej, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie aktywności enzymów trzustkowych, bradykardia zatokowa, ból głowy, zawroty głowy, ospałość, nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia, uczucie pełności, uczucie dyskomfortu w brzuchu, dyspepsja, biegunka tłuszczowa, łysienie, hipotrychoza, hipoglikemia, zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, cukrzyca, astenia, zmęczenie, reakcje w miejscu podania (ból, zgrubienie, stwardnienie, guzek, świąd), poszerzenie przewodów żółciowych, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśniowy;
- **Występujące niezbyt często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$):** wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej, wzrost aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, nieprawidłowe stężenie bilirubiny we krwi, spadek stężenia sodu we krwi, nieprawidłowe zabarwienie stolca, uderzenia gorąca, bezsenność. [89]

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Somatuline® Autogel® został dopuszczony do obrotu w Polsce na podstawie pozwolenia wydanego firmie Ipsen Pharma dnia 29 kwietnia 2004 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano dnia 13 listopada 2014 r. [89] Preparat wydawany jest z przepisu lekarza (Rp). [87]

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Somatuline® Autogel® jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w leczeniu akromegalii w ramach wykazu leków refundowanych (poziom odpłatności – ryczałt). [88]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce

Somatuline® Autogel® (Ipsen Pharma) [87]

Charakterystyki pozostałych potencjalnych komparatorów przedstawiono w Aneksie Rozdz. A.1.

5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

5.1. Status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce

Spośród opcji terapeutycznych obejmujących leczenie farmakologiczne wskazanie rejestracyjne dotyczące leczenia akromegalii posiadają: SSA (pasyreotyd, lanreotyd i oktreotyd), DA (bromokryptyna) oraz GHRA (pegwisomant) (Tabela 13).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. preparat Signifor® nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych. [88] Spośród pozostałych leków stosowanych w leczeniu akromegalii aktualnie w Polsce finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych są: lanreotyd, oktreotyd oraz bromokryptyna (Tabela 13). [88] Radioterapia finansowana jest w ramach leczenia szpitalnego (Tabela 12). [90]

Według serwisu internetowego akromegalia.pl w Polsce jest 26 ośrodków, które zapewniają udzielanie świadczeń zdrowotnych chorym na akromegalię. [91]

Tabela 12.
Koszt radioterapii wykonywanej w ramach lecznictwa szpitalnego [90]

Świadczenie	Grupa JGP ^a
Nazwa świadczenia	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki
Kod produktu	5.07.01.0000012
Wycena punktowa	319 pkt
Cena punktu	52,00 zł
Koszt radioterapii	16 588 zł

a) Jednorodne Grupy Pacjentów

Tabela 13.

Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu akromegalii w Polsce (stan na 21.03.2017 r.) [6, 47, 48, 88, 89, 92–97]

Lek	Produkt leczniczy	Postać, dawka	Kat. dostępności	Wskazanie w akromegalii	Refundacja w akromegalii	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
SSA							
Pasyreotyd	Signifor®	prosz. i rozp. do sporz. zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg, 60 mg	Rp	TAK	Nie	nd	nd
	Lanreotyd	Somatuline® Autogel®	roztw. do wstrzykiwań, 90 mg, 120 mg	Rp	TAK	Tak	ryczałt
roztw. do wstrzykiwań, 60 mg			Rp	Nie		100%	100%
Somatuline® PR		prosz. i zaw. do iniekcji domięśniowych, 30 mg	Rp	Nie		100%	100%
Oktreotyd^a	Sandostatin® LAR®	prosz. i rozp. do sporz. zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, 20 mg, 30 mg	Rp	TAK	Tak	ryczałt	4,57–22,20 zł
	Sandostatin®	roztw. do wstrzyknięć, 50 µg/ml, 100 µg/ml	Rp		Tak	ryczałt	3,20 zł
DA							
Bromokryptyna^a	Bromergon®	tabletki, 2,5 mg	Rp	TAK	Tak	ryczałt	3,20 zł
	Bromocorn®	tabletki, 2,5 mg	Rp		Tak	ryczałt	3,20 zł
Kabergolina	Dostinex®	tabletki, 0,5 mg	Rp	NIE	Nie	100%	100%
GHRA							
Pegwisomant	Somavert®	prosz. i rozp. do sporz. roztw. do wstrzykiwań, 10 mg, 20 mg, 15 mg,	Rp	TAK	Nie	100%	100%

Rp – lek wydawany z przepisu lekarza;

a) W tabeli przedstawiono wyłącznie preparaty finansowane ze środków publicznych.

5.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA dotyczące refundacji ze środków publicznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące refundacji ze środków publicznych poszczególnych opcji terapeutycznych w leczeniu akromegalii. W tym celu przeszukano bazy danych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) i Francji (HAS). W tabeli poniżej przedstawiono stanowiska poszczególnych agencji (Tabela 14).

Nie odnaleziono rekomendacji odnośnie do finansowania ze środków publicznych bromokryptyny i kabergoliny w przedmiotowym wskazaniu, co w przypadku kabergoliny należy tłumaczyć brakiem rejestracji w tym wskazaniu.

Pasyreotyd

W 2015 r. francuska agencja wydała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania ze środków publicznych pasyreotydu (Signifor®) jako alternatywną terapię dla pegwisomantu, w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie prowadzi do wyleczenia, i u których choroba jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą innych analogów somatostatyny (oktreotydu lub lanreotydu). Proponowany poziom refundacji: 30%. [98]

W maju 2015 r. szkocka agencja SMC wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania pasyreotydu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie prowadzi do wyleczenia, i u których choroba nie jest wystarczająco kontrolowana za pomocą innych SSA. [99]

Australijska agencja PBAC w listopadzie 2015 r. wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania ze środków publicznych pasyreotydu w ramach Programu Leków Wysokospecjalistycznych w leczeniu drugiej linii pacjentów z akromegalią, przy założeniu specjalnych ustaleń, zgodnych z sekcją 100 (Program Leków Wysokospecjalistycznych). PBAC uznała, że pasyreotyd cechuje się większą skutecznością w porównaniu z oktreotydem i lanreotydem, a jego cena powinna być pomniejszona o kwotę rekompensującą koszty leczenia hiperglikemii i cukrzycy, związanych z leczeniem pasyreotydem. [100]

Lanreotyd

W dniu 10 września 2008 r. Rada Konsultacyjna AOTMiT wydała pozytywną decyzję odnośnie finansowania ze środków publicznych lanreotydu (Somatuline® Autogel®) w leczeniu akromegalii i gigantyzmu, uzasadniając swoje stanowisko porównywalną skutecznością lanreotydu do innych analogów somatostatyny, prostszym sposobem podania, a także niższym kosztem leczenia. [101]
W 2011 r. Prezes AOTMiT wydał decyzję w sprawie utrzymania dotychczasowego stanu finansowania

ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotidum (Somatuline® Autogel®)”. W uzasadnieniu rekomendacji podkreślono, iż utrzymanie finansowania lanreotydu na dotychczasowych zasadach w schorzeniu rzadkim, jakim jest akromegalia, pozwoli uniknąć konsekwencji klinicznych występowania i leczenia powikłań akromegalii, a także wpłynie na wydłużenie życia pacjentów i poprawę jego jakości. [102]

W 2012 r. Rada Przejrzystości AOTMiT uznała za zasadne utworzenie odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: oktreotyd i lanreotyd we wskazaniu refundacyjnym – akromegalia. Stanowisko to uzasadniono tym, iż „pomimo wspólnego mechanizmu działania oktreotydu i lanreotydu praktyka kliniczna wsparta opiniami ekspertów wskazuje, że powinowactwo do receptora dla somatostatyny tych leków może być różne (dwa różne związki chemiczne), co prowadzi do różnej wrażliwości na oba analogi i różnej odpowiedzi na leczenie. U chorych z opornością na jeden z analogów wskazana jest próba podania drugiego”. [103]

W 2007 r. CADTH odniosła się pozytywnie do finansowania ze środków publicznych lanreotydu (Somatuline® Autogel®) w leczeniu akromegalii, podkreślając, iż zasady finansowania powinny być takie same, jak dla oktreotydu (Sandostatin® LAR®). [104]

Również francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania ze środków publicznych lanreotydu (Somatuline® LP) w leczeniu pacjentów z akromegalią. [105–108]

Agencja PBAC (2001, 2003) wydała pozytywną opinię w sprawie do finansowania ze środków publicznych lanreotydu w ramach Programu Leków Wysokospecjalistycznych u pacjentów z aktywną akromegalią, z utrzymującym się podwyższonym średnim stężeniem GH w surowicy $>2,5 \mu\text{g/l}$, u których odpowiednie leczenie agonistami dopaminy nie powiodło się, lub którzy oczekują na skutki radioterapii, a także pacjentów z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia radioterapii i zabiegu chirurgicznego. [109–111]

Oktreotyd

W dniu 7 listopada 2011 r. Prezes AOTMiT wydał stanowisko, w którym 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 (Sandostatin®, Sandostatin® LAR®)”. [112] Uzasadnienie rekomendacji jest identyczne jak w rekomendacji z 2011 r. dla lanreotydu.

W 2001 r. HAS wydał pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ze środków publicznych oktreotydu: w leczeniu pacjentów, u których nie nastąpiła normalizacja stężenia GH po zabiegu chirurgicznym i/lub radioterapii oraz u pacjentów z rozległymi lub nieinwazyjnymi makrogruczolakami, które nie mogą być operowane (Sandostatine®), oraz u pacjentów odpowiednio kontrolowanych preparatem Sandostatine®, u których leczenie chirurgiczne, radioterapia lub leczenie agonistami dopaminy są niewystarczające lub nieskuteczne, lub w okresie przejściowym przed odpowiedzią na

radioterapię (Sandostatin® LP). [113, 114] W 2006 r. zmieniono poziom refundacji dostępnych preparatów oktreotydu ze 100% do 65%. [115] W 2013 r. przedłużono decyzję w sprawie finansowania oktreotydu, natomiast w 2014 r. wydano pozytywną decyzję w sprawie finansowania ze środków publicznych preparatu generycznego Octreotide® Kabi®. [116, 117] Decyzja ta została podtrzymana w 2015 r. [118] Z kolei w 2016 r. HAS ponownie zmienił poziom refundacji dostępnych preparatów oktreotydu z 65% na 100%. [119]

W 1999 r. i 2007 r. PBAC wydał pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania oktreotydu w ramach Programu Leków Wysokospecjalistycznych u pacjentów z aktywną akromegalią kontrolowaną produktem Sandostatin® s.c., w oparciu o zbliżoną skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do produktu krótko działającego. [120]

Pegwisomant

Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT z dnia 21 lutego 2011 r. pegwisomant został usunięty z wykazu świadczeń gwarantowanych wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert® (pegwisomant)” ze względu na brak efektywności kosztowej. W rekomendacji podkreślono, iż pegwisomant stosowany jest w III–IV linii leczenia w przypadku oporności na inne terapie, a jego skuteczność jest niepewna. Pegwisomant został zakwalifikowany jako lek sierocy, jednakże nie jest on na tyle klinicznie efektywny, by stanowić istotny przełom w terapii i uzasadnić wysokie koszty jego stosowania. [121]

Pegwisomant uzyskał pozytywną rekomendację agencji HAS odnośnie do finansowania ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie operacyjne i/lub radioterapię, lub u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1, lub nie było tolerowane. [122, 123] W listopadzie 2015 r. HAS pozytywnie zaopiniowała wysokie dawki produktu leczniczego Somavert® (25 i 30 mg) w leczeniu pacjentów z akromegalią. Rekomendowany poziom refundacji: 100%. [124]

W 2005 i 2006 r. agencja SMC wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania ze środków publicznych pegwisomantu (Somavert®) w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których odpowiedź na leczenie operacyjne i/lub radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii. Uznaje się, że pegwisomant jest lekiem sierocym i pomimo iż obniża poziom IGF-1 i znacznie poprawia niektóre objawy kliniczne akromegalii, jego efektywność kosztowa jest niska. [125, 126]

Również agencja CADTH negatywnie odniosła się do możliwości finansowania ze środków publicznych pegwisomantu w leczeniu akromegalii ze względu na brak efektywności kosztowej leku. [127]

W listopadzie 2016 r. pegwisomant (Somavert®) uzyskał pozytywną rekomendację agencji PBAC w leczeniu akromegalii u pacjentów, którzy uzyskali nieadekwatną odpowiedź na leczenie chirurgiczne

i/lub radioterapię i/lub inne terapie medyczne, na podstawie korzyści wynikających z minimalizacji kosztów w porównaniu z pasyreotydem. [128]

Tabela 14.
Rekomendacje wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania poszczególnych produktów leczniczych w leczeniu akromegalii

Lek	AOTMIT	NICE	SMC	CADTH	HAS	PBAC
Pasyreotyd	BR	BR	PR [99]	BR	PR [98]	PR [100]
Lanreotyd	PR [101–103]	BR	BR	PR [104]	PR [105–108]	PR [109–111]
Oktreotyd	PR [103, 112]	BR	BR	BR	PR [113–119]	PR [120, 129]
Bromokryptyna	BR	BR	BR	BR	BR	BR
Kabergolina	BR	BR	BR	BR	BR	BR
Pegwisomant	NR [121]	BR	NR [125, 126]	NR [127]	PR [122–124]	PR [128]

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja.

5.3. Projekt programu lekowego

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dorośli pacjenci z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem Autogel w dawce 120 mg podawanymi co 28 dni) będą mogli otrzymać pasyreotyd w ramach programu lekowego.

Kryteria kwalifikacji do programu obejmują:

1. dorosłych chorych, wiek co najmniej 18 lat;
2. akromegalia rozpoznana na podstawie powszechnie przyjętych kryteriów klinicznych i biochemicznych;
3. pacjentów, u których leczenie operacyjne (zabieg neurochirurgiczny usunięcia guza somatotropowego przysadki) nie doprowadziło do normalizacji stężenia GH (w doustnym teście obciążenia glukozą OGTT lub w profilu GH) oraz stężenia IGF-1 prawidłowego dla płci i wieku i którzy nie osiągnęli biochemicznej kontroli akromegalii po przynajmniej 6-cio miesięcznym okresie leczenia uzupełniającego analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu tj. oktreotydem w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni;
4. pacjentów, którzy nie są kandydatami do ponownego leczenia operacyjnego (ponowna operacja w opinii specjalisty neurochirurga nie poprawi kontroli choroby lub leczenie chirurgiczne nie jest możliwe);
5. pacjentów, którzy nie byli dotychczas operowani mogą być kwalifikowani do leczenia pasyreotydem wyłącznie w sytuacji, gdy leczenie chirurgiczne nie jest możliwe i nie uzyskano kontroli biochemicznej choroby po przynajmniej 6-cio miesięcznym okresie leczenia analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu tj. oktreotydem w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni;

6. kwalifikacja do leczenia pasyreotydem wymaga spełnienia warunków 1, 2, 3, 4 łącznie lub 1, 2, 5 łącznie.

Kryteria wyłączenia z programu obejmują:

1. pacjentów, którzy są kandydatami do pierwszorazowego lub kolejnego leczenia operacyjnego;
2. ucisk skrzyżowania nerwów wzrokowych przez guz powodujący zaburzenia pola widzenia, u pacjentów kwalifikujących się do odbarczającego leczenia neurochirurgicznego;
3. cukrzyca niewyrównana metabolicznie, pomimo podjęcia próby optymalizacji leczenia (zgodnie z wytycznymi zawartymi w opisie PrL),
4. objawowa kamica żółciowa;
5. ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha);
6. żółtaczka lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby lub utrzymywanie się zwiększonej aktywności AspAT lub AIAT na poziomie co najmniej 5 x GGN (górną granicę normy) lub wzrost aktywności AIAT lub AspAT przekraczający 3 x GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN,
7. pacjentów z niewyrównaną niedoczynnością kory nadnerczy lub tarczycy (nieadekwatne leczenie substytucyjne);
8. okres ciąży lub karmienia piersią,
9. nadwrażliwość na pasyreotyd lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
10. brak odpowiedzi na leczenie zgodnej z definicją:
 - obniżenie stężenia GH o >50 % w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub do poziomu 2,5 µg/l lub
 - obniżenie stężenia IGF-1 o >40% w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub normalizacja stężenia IGF-1 lub
 - zmniejszenie maksymalnego wymiaru guza >25% w stosunku do maksymalnego wymiaru guza w badaniu przeprowadzonym przy kwalifikacji do programu
- po co najmniej 6-miesięcznym okresie podawania pasyreotydu w najwyższej tolerowanej dawce;
11. rezygnację pacjenta.

Leczenie pasyreotydem trwa do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. Leczenie pasyreotydem w proponowanym PrL rozpoczyna się od dawki 40 mg co 28 dni, która w przypadku braku kontroli biochemicznej po 12 tyg. leczenia może zostać zwiększona do 60 mg co 28 dni. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie dawka może zostać zmniejszona o 20 mg lub lek powinien zostać odstawiony. W ramach kwalifikacji pacjentów do programu powinny zostać wykonane odpowiednie badania diagnostyczne, wyszczególnione w zapisie programu. W ramach udziału w PrL pacjent podlega monitorowaniu, w ramach którego wykonywane są okresowo badania,

np. rezonans magnetyczny przysadki, oznaczenia stężenia glukozy we krwi i/lub osoczu na czczo, odsetka HbA1c, aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz stężenia bilirubiny całkowitej, EKG z oceną odstępu QT, USG pęcherzyka i dróg żółciowych, oznaczenia poziomu magnezu i potasu, ocenę pola widzenia w przypadku makrogruczolaków przysadki oraz badania hormonalne.

6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

6.1. Cel i metodyka wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej było oszacowanie ilości i jakości dostępnych danych naukowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu (Signifor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, tj. oktreotydem o powolnym uwalnianiu (OCT LAR) w dawce ≥ 30 mg, lub lanreotydem Autogel (LAN ATG) w dawce 120 mg, które stosowano co 28 dni.

6.2. Schemat przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej

W ramach wstępnej analizy klinicznej poszukiwano najlepszych dostępnych dowodów naukowych dla pasyreotydu oraz potencjalnych komparatorów (oktreotydu LAR, lanreotydu ATG oraz bromokryptyny) (Tabela 15). W pierwszej kolejności przeszukanie ukierunkowano na identyfikację wiarygodnych opracowań wtórnych (metaanalizy i przeglądy systematyczne), w dalszej kolejności badań pierwotnych będących randomizowanymi próbami klinicznymi. Opracowań wtórnych poszukiwano w sposób niesystematyczny w bazach informacji medycznej (MEDLINE, The Cochrane Library, Embase) oraz sieci Internet. Badania pierwotne poszukiwano w sposób systematyczny ww. bazach informacji medycznej oraz na stronach towarzystw zajmujących się tematyką endokrynologiczną (szczegółowy protokół wyszukiwania wraz z wynikami wg schematu PRISMA zamieszczono w Aneksie Rozdz. A.2). Data ostatniego przeszukania przypada na 23 grudnia 2016 roku.

Tabela 15.
Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej
Populacja	Dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.) z akromegalią , u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, tj. oktreotydem o powolnym uwalnianiu (OCT LAR) w dawce ≥ 30 mg, lub lanreotydem Autogel (LAN ATG) w dawce 120 mg, które stosowano co 28 dni.
Oceniane interwencje	Pasyreotyd (Signifor®) Oktreotyd LAR (Sandostatin® LAR®) Lanreotyd ATG (Somatuline® Autogel®) Bromokryptyna (Bromergon®, Bromocorn®, Parlodel®)
Punkty końcowe	Bez ograniczeń
Metodyka	Opracowania wtórne: wiarygodne przeglądy systematyczne lub metaanalizy badań RCT Badania RCT

6.3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 1 opracowanie wtórne opracowane przez NHS England i opublikowane w 2016 roku dotyczące zastosowania pasyreotydu (Signifor®) w leczeniu akromegalii u dorosłych pacjentów. [130] Na podstawie odnalezionego opracowania wtórnego zidentyfikowano 1 RCT przedstawiające bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z OCT LAR i LAN ATG w populacji docelowej (badanie PAOLA). [7]

Nie odnaleziono opracowań wtórnych jak również pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa bromokryptyny w populacji docelowej.

6.4. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

Badanie PAOLA to randomizowane badanie III fazy, w ramach którego dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu w dwóch dawkach (40 mg oraz 60 mg) w porównaniu z SSA (OCT LAR w dawce 30 mg i LAN ATG w dawce 120 mg) w populacji pacjentów z akromegalią, nieskutecznie leczonych SSA. W badaniu udział wzięło łącznie 198 pacjentów, z czego 65 zostało losowo przydzielonych do grupy PAS 40, kolejnych 65 osób do grupy PAS 60, natomiast 68 pacjentów do grupy aktywnej kontroli (SSA). W zależności od grupy mediana wieku wynosiła od 45 do 46,5 roku. Średni poziom GH był wyższy w grupie PAS 40 w porównaniu do PAS 60 i SSA (17,6 vs 12,1 vs 9,5 µg/l). Odsetek pacjentów z cukrzycą wynosił 72%, 60% i 69% odpowiednio w grupie PAS 40, PAS 60 i SSA, zaś odsetek pacjentów poddanych interwencji chirurgicznej z powodu akromegalii wynosił odpowiednio 77%, 63%, 60%. Pacjenci mogli wcześniej stosować SSA w skojarzeniu z DA lub GHRA, aczkolwiek wymagane było odstawienie tych leków na 8 tyg. przed kwalifikacją do badania. Okres leczenia w badaniu wynosił 24 tyg. [7] Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badania przedstawiono poniżej (Tabela 16).

W badaniu oceniano następujące punkty końcowe:

- odsetek pacjentów uzyskujących biochemiczną kontrolę po 24 tyg. terapii (średnie stężenie GH <2,5 µg/l i normalizacja IGF-1 dostosowanego względem płci i wieku po 24 tyg. terapii) (I -rzędowy punkt końcowy)
- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli znormalizowany poziom stężenia IGF-1 w 24 tyg.;
- odsetek pacjentów, którzy uzyskali średnie stężenie GH <2,5 µg/l w 24 tyg.;
- redukcję objętości guza o >25%;
- nasilenie symptomów akromegalii;
- jakość życia;
- bezpieczeństwo.

Wyniki badania PAOLA wskazują, że zastosowanie pasyreotydu w dawce 40 mg lub w dawce 60 mg w porównaniu z SSA zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną (GH < 2,5 µg/l oraz normalizacja IGF-1 dostosowanego względem płci i wieku) a także przyczynia się do redukcji

wielkości guza. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było wyższe u pacjentów stosujących PAS niż w grupie kontrolnej, aczkolwiek tylko w grupie PAS 40 różnica między grupami była istotna statystycznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano rzadko i bez różnic w częstości pomiędzy ocenianymi grupami. Spośród szczegółowych zdarzeń niepożądanych, najczęściej raportowano hiperglikemię, których doświadczało odpowiednio 33% i 31% pacjentów z grupy PAS 40 i PAS 60, podczas gdy w grupie SSA odnotowano je u 14% pacjentów. Podsumowanie najważniejszych wyników badania PAOLA przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Tabela 16.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu PAOLA [7]

Cecha	PAS 40	PAS 60	SSA
Liczebność	65	65	68
Wiek [lata] ^a	46,0 (18,0–80,0)	45,0 (20,0–83,0)	46,5 (18,0–74,0)
Płeć żeńska [%]	58	54	56
Średni poziom GH [$\mu\text{g/l}$] ^b	17,6 (35,8)	12,1 (21,8)	9,5 (12,0)
Średni poziom IGF-1 [\times UNL] ^{bc}	2,6 (1,0)	2,8 (1,1)	2,9 (1,1)
Odsetek pacjentów z cukrzycą [%]	72	60	69
Leczenie [%]	Operacja	77	63
	Radioterapia	3	5
	Kabergolina	32	32
	Pegwisomant	11	15

a) Mediana zakres.

b) Średnia (SD).

c) Górna granica normy (*Upper Normal Limit*)

Tabela 17.
Podsumowanie najważniejszych wyników dla badania PAOLA; OB = 24 tyg. [7]

Punkt końcowy	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		p
				RR [95%CI]	RD (NNT/NNH) [95%CI]	
Skuteczność						
Kontrola biochemiczna	PAS 40	10/65 (15)	0/68 (0)	21,95 [1,31; 367,19]	NNT = 7 [5; 16]	0,0006
	PAS 60	13/65 (20) ^a		28,23 [1,71; 465,32]	NNT = 5 [4; 10]	<0,0001
GH < 2,5 $\mu\text{g/l}$	PAS 40	23/65 (35)	9/68 (13)	2,67 [1,34; 5,34]	NNT = 5 [3; 13]	0,0024
	PAS 60	28/65 (43)		3,25 [1,67; 6,36]	NNT = 4 [3; 7]	0,0001
Normalizacja IGF-1	PAS 40	16/65 (25)	0/68 (0)	34,50 [2,11; 563,48]	NNT = 5 [3; 8]	0,0006
	PAS 60	17/65 (26)		36,59 [2,25; 596,21]	NNT = 4 [3; 7]	<0,0001
Redukcja wielkości guza o >25%	PAS 40	12/65 (18)	1/68 (1)	12,55 [1,68; 93,83]	NNT = 6 [4; 15]	bd
	PAS 60	7/65 (11)		7,32 [0,93; 57,89]	NNT = 11 [6; 81]	bd
Bezpieczeństwo						
AE	PAS 40	58/63 (92)	49/66 (74)	1,24 [1,06; 1,45]	NNH = 5 [3; 18]	bd
	PAS 60	53/62 (85)		1,15 [0,97; 1,37]	RD = 0,11 [-0,02; 0,25]	bd

Punkt końcowy	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		p
				RR [95%CI]	RD (NNT/NNH) [95%CI]	
SAE	PAS 40	6/63 (10)	3/66 (5)	2,10 [0,55; 8,02]	0,05 [-0,04; 0,14]	bd
	PAS 60	2/62 (3)		0,71 [0,12; 4,11]	-0,01 [-0,08; 0,05]	bd
Hiperglikemia	PAS 40	21/63 (33)	9/66 (14)	2,44 [1,21; 4,92]	NNH = 5 [2; 18]	bd
	PAS 60	19/62 (31)		2,25 [1,10; 4,59]	NNH = 5 [3; 34]	bd

a) Dodatkowo 1 pacjent uzyskał GH < 2,5 µg/l i IGF-1 poniżej LLN, ze względu na przyjętą definicję nie został uwzględniony w analizie.

6.5. Podsumowanie wstępnej analizy klinicznej

- Odnaleziono jedno opracowanie wtórne dedykowane ocenie skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu w leczeniu akromegalii. Na podstawie odnalezionego opracowania wtórnego zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (PAOLA) przeprowadzone w populacji docelowej, porównujące w sposób bezpośredni pasyreotyd z SSA (OCT LAR i LAN ATG). Komparatory stosowano w dawce 30 mg OCT LAR i 120 mg LAN ATG.
- Wyniki badania PAOLA wskazują, że zastosowanie pasyreotydu w dawce 40 mg lub w dawce 60 mg w porównaniu z SSA w populacji docelowej zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną (GH < 2,5 µg/l oraz normalizacja IGF-1 dostosowanego względem płci i wieku) a także przyczynia się do redukcji wielkości guza. Wstępne wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa wskazują, że pasyreotyd jest bezpieczną i stosunkowo dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było wyższe u pacjentów stosujących PAS niż w grupie SSA, aczkolwiek tylko w grupie PAS 40 różnica między grupami była istotna statystycznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano rzadko i bez różnic między grupami. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany były epizody hiperglikemii.
- Nie odnaleziono opracowań wtórnych, jak również pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa bromokryptyny w populacji docelowej.

7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez pasyreotyd. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [1]

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym długo działającym analogiem somatostatyny, a więc w drugiej linii leczenia farmakologicznego, rekomendowane jest dodanie do analogów somatostatyny, leków z grupy DA (większość wytycznych zaleca kabergolinę) lub pegwisomantu. Część wytycznych (PTE 2014, ACG 2014, FPC/FES 2009) zaleca również zwiększenie dawki SSA (lanreotydu lub oktreotydu), szczególnie w przypadku pacjentów, u których uzyskano częściową odpowiedź na leczenie (poziom IGF-1 znacząco zmniejszony, ale nadal przekraczający górną granicę normy).

Wymieniane przez wytyczne kliniczne – kabergolina oraz pegwisomant – nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce. Ponadto kabergolina nie jest zarejestrowana w leczeniu pacjentów z akromegalią, a więc w tym przypadku stosowana jest poza wskazaniem (*off-label*). **Wobec powyższego, zarówno kabergolina, jak i pegwisomant, nie stanowią alternatywy terapeutycznej dla pasyreotydu, a zatem nie będą uwzględniane jako komparatory w ramach analiz HTA.**

Do leków z grupy DA, obok kabergoliny, należy także bromokryptyna, która zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym może być stosowana w leczeniu akromegalii, jest to również opcja terapeutyczna finansowana ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. Niemniej wytyczne praktyki klinicznej (wytyczne polskie, AACE) wskazują na niską skuteczność kliniczną tej opcji terapeutycznej (normalizacja IGF-1 u niespełna 10% pacjentów), a niektóre z nich (wytyczne CCG) wprost nie rekomendują stosowania bromokryptyny w terapii pacjentów z akromegalią. Przeprowadzona w ramach wstępnej analizy klinicznej ocena dostępności dowodów naukowych (wykonano przeszukanie systematyczne – szczegóły dostępne w Aneksie) dla bromokryptyny wskazała na brak wiarygodnych badań klinicznych (RCT) potwierdzających skuteczność kliniczną tego leku w populacji

docelowej. **Mając na uwadze powyższe argumenty, uznano, że terapia bromokryptyną nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji.**

Z kolei biorąc pod uwagę status rejestracyjny i refundacyjny pozostałych opcji terapeutycznych, a także dostępność dowodów naukowych (DA, GHRA) oraz zalecenia wytycznych praktyki klinicznej, które w przypadku nieskuteczności SSA zalecają zwiększenie ich dawki, komparatorem w ramach analiz HTA powinna być najlepsza dostępna terapia standardowa, rozumiana jako kontynuacja dotychczasowego leczenia SSA. Podejście takie wydaje się odzwierciedlać postępowanie w aktualnej praktyce klinicznej, gdzie leczenie SSA jest kontynuowane pomimo braku adekwatnej kontroli biochemicznej, gdyż zapewnia pacjentom utrzymanie obniżonego poziomu IGF-1 i GH w stosunku do poziomu przed rozpoczęciem terapii. Spośród SSA zarówno oktreotyd LAR jak i lanreotyd ATG są obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z akromegalią w ramach wykazu leków refundowanych. Zalecana dawka lanreotydu ATG wynosi 60-120 mg co 28 dni, która jest dostosowywana w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. Z kolei dawka początkowa oktreotydu LAR to 20 mg co 28 dni, która w przypadku niewystarczającej kontroli biochemicznej może zostać zwiększona do 30 mg. Od niedawna zgodnie z zapisami ChPL dla okterotydu LAR istnieje możliwość zwiększenia dawki leku do 40 mg w przypadku nieskuteczności dawki 30 mg. Warto jednak zaznaczyć, iż brak jest przekonujących dowodów naukowych z badań RCT potwierdzających wyższą skuteczność okterotydu LAR w dawce 40 mg. Dodatkowo wyniki retrospektywnej fazy badania Lanro-Study, przeprowadzonego w warunkach polskich, wskazują iż wśród pacjentów z akromegalią najczęściej stosowaną dawką okterotydu LAR jest dawka 30 mg (77%), pozostałe dawki stosuje się rzadziej, tj. 19% otrzymywało dawkę 20 mg i zaledwie 4% pacjentów dawkę 40 mg. [131]

Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazały istnienie wiarygodnych badań klinicznych porównujących w sposób bezpośredni pasyreotyd z SSA (oktreotydem i lanreotydem) w populacji docelowej. W zidentyfikowanym w ramach wstępnej analizy klinicznej badaniu RCT (PAOLA), pacjenci w grupie SSA stosowali dawkę oktreotydu LAR (tj. 30 mg), tym niemniej należy zauważyć fakt, iż w chwili gdy przeprowadzano badanie była to najwyższa możliwa do zastosowania dawka tego leku niemniej w świetle dostępnych danych nt. aktualnej praktyki klinicznej w Polsce nie stanowi to jednak ograniczenia gdyż jak wspomniano powyżej jest ona najczęściej stosowaną dawką tego leku. **Biorąc pod uwagę powyższe argumenty uznano, iż komparatorem w ramach analiz HTA dla pasyreotydu w populacji docelowej będzie terapia standardowa SSA, czyli oktreotyd LAR w dawce ≥ 30 mg i lanreotyd ATG w dawce 120 mg podawane co 28 dni.**

W przypadku braku skuteczności leczenia chirurgicznego i/lub farmakologicznego większość wytycznych, w tym także polskie zaleca również rozważenie zastosowania radioterapii, przy czym ze względu na zwiększającą się skuteczność leczenia chirurgicznego i farmakologicznego stosowanie radioterapii w leczeniu akromegalii powinno stanowić ostateczną opcję terapeutyczną (terapia ratunkowa). Stosowanie radioterapii w leczeniu akromegalii jest kontrowersyjne co wynika m.in. z faktu iż efekty tej formy leczenia są odległe - normalizacja stężenia GH następuje w ciągu kilku lat od jej zakończenia (w niektórych przypadkach nawet po 10–15 latach), a normalizację stężenia IGF-1

w ciągu 10 lat obserwuje się u ok. 40% pacjentów. Do tego czasu konieczne jest stosowanie leczenia farmakologicznego w postaci SSA, a zatem pasyreotyd będzie zastępował preparaty SSA, a nie radioterapię. [4] Ponadto stosowanie radioterapii w leczeniu pacjentów z akromegalią wiąże się z rozwojem powikłań popromiennych, w tym: niedoczynności przysadki (50-80% pacjentów), zaburzeń widzenia na skutek uszkodzenia nerwu wzrokowego, nowotworów wtórnych oraz zaburzeń naczyniowo-mózgowych. [4] **Mając na uwadze powyższe argumenty uznano, że radioterapia nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji.**

8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

8.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, tj. oktreotydem LAR w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem ATG w dawce 120 mg, które stosowano co 28 dni.

8.2. Interwencja

Pasyreotyd podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg lub 60 mg co 28 dni.

8.3. Komparatory

- Terapia standardowa:
 - Oktreotyd LAR w dawce ≥ 30 mg podawany domięśniowo co 28 dni,
 - Lanreotyd ATG w dawce 120 mg podawany domięśniowo co 28 dni.

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 7.

8.4. Punkty końcowe

Głównym celem leczenia akromegalii jest zmniejszenie śmiertelności spowodowanej powikłaniami związanymi długotrwałym zwiększeniem stężenia GH i IGF-1, jak również poprawą jakości życia pacjentów. Wykazano, że u pacjentów z akromegalią osiągających kontrolę biochemiczną śmiertelność utrzymuje się na poziomie zbliżonym do poziomu obserwowanego w populacji ogólnej. Znaczące zmniejszenie guza przysadki również odgrywa ważną rolę w łagodzeniu objawów związanych z jego rozrostem. Ponadto wielkość guza koreluje dodatnio m. in. z nasileniem objawów klinicznych.

Definicja kontroli biochemicznej zmieniała się przez lata wraz z rozwojem technik stosowanych do oznaczania poziomu GH i IGF-1. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej kontrolę biochemiczną definiuje się jako poziom IGF-1 w normie dla płci i wieku oraz średni poziom GH < 1 $\mu\text{g/l}$ lub najniższy poziom GH $< 0,4$ $\mu\text{g/l}$ w teście OGTT. [12, 85] W zidentyfikowanym badaniu RCT w populacji pacjentów z akromegalią stosowano wyższy próg dla GH ($< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ lub GH $< 2,0$ $\mu\text{g/l}$), co wynikało z ówczesnej praktyki klinicznej. Z tego względu w niniejszej analizie klinicznej przyjęto

definicję kontroli biochemicznej uwzględniającą: poziom GH <2,5 µg/l i normalizację IGF-1, jak również wszystkie bardziej restrykcyjne definicje.

W ramach analiz HTA szczegółowo zostanie również przeanalizowany profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz komparatorów.

Podsumowując, w ramach analiz HTA zostaną ocenione następujące punkty końcowe raportowane w postaci dychotomicznej lub ciągłej (Tabela 18).

Tabela 18.
Zestawienie punktów końcowych ocenianych w ramach analizy klinicznej

Skuteczność	Bezpieczeństwo
<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedz na leczenie wg definicji proponowanego PrL • kontrola biochemiczna (poziom GH <2,5 µg/l i normalizacja IGF-1) • normalizacja IGF-1 • zmiana poziomu IGF-1 • poziom GH <2,5 µg/l • zmiana poziomu GH • redukcja rozmiarów guza • nasilenie objawów akromegalii • jakość życia 	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem oraz z podziałem na rodzaj zdarzenia • zgony

8.5. Podsumowanie

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 19.

Tabela 19.
Schemat planowanej analizy klinicznej

Obszar analizy	Szczegóły		
Populacja	Dorośli pacjenci z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem ATG w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni).		
Interwencja	Pasyreotyd podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg lub 60 mg co 4 tyg.		
Komparatory	Terapia standardowa: <ul style="list-style-type: none"> • Oktreotyd LAR w dawce ≥ 30 mg podawany domięśniowo co 28 dni, • Lanreotyd ATG w dawce 120 mg podawany domięśniowo co 28 dni. 		
Punkty końcowe	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;">Skuteczność</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedz na leczenie wg definicji proponowanego PrL, • kontrola biochemiczna (poziom GH <2,5 µg/l i normalizacja IGF-1), • normalizacja IGF-1, • zmiana poziomu IGF-1, • poziom GH <2,5 µg/l, • zmiana poziomu GH, • redukcja rozmiarów guza, • nasilenie objawów akromegalii, • jakość życia. </td> </tr> </table>	Skuteczność	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedz na leczenie wg definicji proponowanego PrL, • kontrola biochemiczna (poziom GH <2,5 µg/l i normalizacja IGF-1), • normalizacja IGF-1, • zmiana poziomu IGF-1, • poziom GH <2,5 µg/l, • zmiana poziomu GH, • redukcja rozmiarów guza, • nasilenie objawów akromegalii, • jakość życia.
Skuteczność	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedz na leczenie wg definicji proponowanego PrL, • kontrola biochemiczna (poziom GH <2,5 µg/l i normalizacja IGF-1), • normalizacja IGF-1, • zmiana poziomu IGF-1, • poziom GH <2,5 µg/l, • zmiana poziomu GH, • redukcja rozmiarów guza, • nasilenie objawów akromegalii, • jakość życia. 		

Obszar analizy	Szczegóły
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none">• Zdarzenia niepożądane ogółem,• Szczegółowe zdarzenia niepożądane,• zgony.

9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [1]

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu (Signifor®) w populacji dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem ATG w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni).

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że możliwe będzie bezpośrednie porównanie pasyreotydu z oktreotydem LAR lanreotydem ATG w oparciu o jedno badanie RCT. W ramach analizy skuteczności klinicznej oceniane będą, m.in. kontrola biochemiczna, nasilenie objawów choroby a także jakość życia. W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie zakwalifikowanych badań, ze szczególnym uwzględnieniem najbardziej charakterystycznych dla danej technologii zdarzeń niepożądanych, a także poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem danych opublikowanych na stronach EMA oraz FDA.

9.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej. Wybór metody przeprowadzenia analizy zostanie podjęty przy uwzględnieniu wyników porównania efektywności pasyreotydu i komparatorów. W przypadku stwierdzenia różnic w efektywności analizowanych interwencji przeprowadzona zostanie analiza kosztów-użyteczności, w której zostaną oszacowane koszty zyskanych lat życia, skorygowanych o jakość (QALY) dla każdego z porównań. W przeciwnym przypadku analiza przybierze formę analizy minimalizacji kosztów.

Analiza ekonomiczna w przypadku decyzji o przeprowadzeniu analizy kosztów-użyteczności zostanie przeprowadzona poprzez dostosowanie do warunków polskich, dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny, modelu ekonomicznego *Signifor Acro CE model v2*. Dostosowanie obejmie w szczególności parametry dotyczące efektów zdrowotnych (w tym dopasowanie modelu do zapisów projektu programu lekowego), a także danych kosztowych dotyczących akromegalii w Polsce.

Biorąc pod uwagę charakter choroby jaką jest akromegalia, modelowanie zostanie przeprowadzone w wieloletnim horyzoncie czasowym. Koszty leczenia zostaną wyznaczone zarówno z perspektywy

płatnika publicznego (NFZ), jak i z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki (NFZ + pacjent).

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona zostanie w populacji docelowej pacjentów zgodnej z populacją docelową uwzględnioną w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej. Analiza przeprowadzona zostanie z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Horyzont czasowy analizy obejmie minimum dwa lata.

Liczebność populacji docelowej oszacowana będzie przy uwzględnieniu danych epidemiologicznych. W pierwszej kolejności poszukiwane będą dane polskie, zaś w przypadku ich braku poszukiwane będą dane zagraniczne, możliwe jest również wykorzystanie danych od ekspertów zajmujących się leczeniem m akromegalii. Wyniki analizy przedstawione zostaną w postaci wydatków całkowitych ponoszonych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym, zakładającym brak finansowania pasyreotydu ze środków publicznych, oraz w scenariuszu nowym, w którym założone zostanie finansowanie pasyreotydu u pacjentów z populacji docelowej. W analizie wyznaczone zostaną wydatki inkrementalne, stanowiące różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym a scenariuszu istniejącym, oznaczające wysokość dodatkowych nakładów lub oszczędności, jakie zostaną wygenerowane poprzez finansowanie pasyreotydu ze środków publicznych w analizowanej populacji docelowej.

9.4. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych


Obszar analizy		Szczegóły
Populacja		Dorośli pacjenci z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem ATG w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni).
Interwencja		Pasyreotyd podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg lub 60 mg co 4 tyg.
Komparatory		Terapia standardowa: <ul style="list-style-type: none"> • Oktreotyd LAR w dawce ≥ 30 mg podawany domięśniowo co 28 dni, • Lanreotyd ATG w dawce 120 mg podawany domięśniowo co 28 dni.
Punkty końcowe	Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedz na leczenie wg definicji proponowanego PrL, • kontrola biochemiczna (poziom GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ i normalizacja IGF-1), • normalizacja IGF-1, • zmiana poziomu IGF-1,

Obszar analizy	Szczegóły
	<ul style="list-style-type: none"> • poziom GH <2,5 µg/l, • zmiana poziomu GH, • redukcja rozmiarów guza, • nasilenie objawów akromegalii, • jakość życia.
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane ogółem, • szczegółowe zdarzenia niepożądane, • zgony.
Analiza ekonomiczna	<ul style="list-style-type: none"> • lata życia (LY), • lata życia skorygowane jakością (QALY), • koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł), • inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), • cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto
Analiza kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • Zgodny z badaniami klinicznymi
Horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none"> • wieloletni (w modelu <i>Signifor Acro CE model v2</i> domyślny horyzont to 30 lat)
	<ul style="list-style-type: none"> • minimum dwuletni

10. BIBLIOGRAFIA

- (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 poz. 388). Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
- Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2016.
- Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W, Kos-Kudła B, Bałdys-Waligórska A, Zieliński G, Bednarczuk T, Hubalewska-Dydejczyk A, Kamiński G, Marek B, Daroszewski J, Waśko R, Lewiński A. (2014) Acromegaly - a novel view of the patient. Polish proposals for diagnostic and therapeutic procedures in the light of recent reports. *Endokrynol Pol* 65(4):326–331.
- Zawada N, Kunert-Radek J. (2011) Akromegalia jako problem interdyscyplinarny. *Folia Medica Lodziensia* 38(2):285–317.
- ChPL Signifor (pasyreotyd). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002052/WC500128056.pdf.
- Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, Fleck J, Aout M, Pedroncelli AM, Colao A, Pasireotide C2402 Study Group. (2014) Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(11):875–884.
- Ruchała M, Szczepanek-Parulska E, Komorska-Piotrowiak E. (2011) Diagnostyka i leczenie akromegalii. *Onco Review* 1(4):240–247.
- Kojder I. Miejsce neurochirurgii w leczeniu chorób endokrynologicznych A Syrenicz (red). *Endokrynologia w codziennej praktyce lekarskiej* 2009.
- Melmed S. (1990) Acromegaly. *New England Journal of Medicine* 322(14):966–977.
- Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JAH. (2014) Wytyczne ESC. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99(11):3933–3951.
- Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK, American Association of Clinical Endocrinologists. (2011) Wytyczne AACE. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly - 2011 update. *Endocr Pract* 17 Suppl 4:1–44.
- Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, Maiter D. (2007) AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the «real-life» outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur. J. Endocrinol.* 157(4):399–409.
- Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. (1993) Acromegaly: an epidemiological study. *J. Endocrinol. Invest.* 16(3):181–187.
- Holdaway IM, Rajasoorya C. (1999) Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 2(1):29–41.
- Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Löyttyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman U-H, Viikari J, i in. (2005) A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90(7):4081–4086.
- Mercieca C, Gruppetta M, Vassallo J. (2012) Epidemiology, treatment trends and outcomes of acromegaly. *Eur. J. Intern. Med.* 23(8):e206-207.
- Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, Hadden DR. (1990) Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J* 59(1):55–62.
- Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez J-M, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, Torres E, i in. (2004) Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur. J. Endocrinol.* 151(4):439–446.
- Cannavò S, Ferrau F, Ragonese M, Curtò L, Torre ML, Magistri M, Marchese A, Alibrandi A, Trimarchi F. (2010) Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur. J. Endocrinol.* 163(4):509–513.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. (2010) Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 72(3):377–382.

22. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, Stalla GK. (2008) High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 69(3):432–435.
23. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grotto S, Losa M, Cannavò S, Minuto F, Montini M, Bondanelli M, De Menis E, Martini C, i in. (2012) Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur. J. Endocrinol.* 167(2):189–198.
24. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. (2004) Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(4):1613–1617.
25. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, Borson-Chazot F, Brue T, Delemer B, French Acromegaly Registry. (2011) Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur. J. Endocrinol.* 164(6):877–884.
26. Petersenn S, Buchfelder M, Gerbert B, Franz H, Quabbe HJ, Schulte HM, Grussendorf M, Reincke M, Participants of the German Acromegaly Register. (2009) Age and sex as predictors of biochemical activity in acromegaly: analysis of 1485 patients from the German Acromegaly Register. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 71(3):400–405.
27. Schöfl C, Franz H, Grussendorf M, Honegger J, Jaursch-Hancke C, Mayr B, Schopohl J, participants of the German Acromegaly Register. (2013) Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. *Eur. J. Endocrinol.* 168(1):39–47.
28. Sesmilo G, Gaztambide S, Venegas E, Picó A, Del Pozo C, Blanco C, Torres E, Álvarez-Escolà C, Fajardo C, García R, Cámara R, Bernabeu I, Soto A, Villabona C, Serraclara A, i in. (2013) Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary* 16(1):115–121.
29. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Polyzos SA, Adamidou F, Slavakis A, Sapránidis M, Litsas ID, Katergari S, Selalmatzidou D, Kita M. (2011) Acromegaly: presentation, morbidity and treatment outcomes at a single centre. *Int. J. Clin. Pract.* 65(8):896–902.
30. Baldys-Waligórska A, Krzentowska A, Gołkowski F, Sokołowski G, Hubalewska-Dydejczyk A. (2010) The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Endokrynol Pol* 61(1):29–34.
31. Gólkowski F, Krzentowska-Korek A, Baldys-Waligórska A, Hubalewska-Dydejczyk A. (2011) Goiter, cardiovascular and metabolic disorders in patients with acromegaly. *Endocr Regul* 45(4):191–197.
32. Martín-Rodríguez JF, Madrazo-Atutxa A, Venegas-Moreno E, Benito-López P, Gálvez MÁ, Cano DA, Tinahones FJ, Torres-Vela E, Soto-Moreno A, Leal-Cerro A. (2013) Neurocognitive function in acromegaly after surgical resection of GH-secreting adenoma versus naïve acromegaly. *PLoS ONE* 8(4):e60041.
33. Petrossians P, Tichomirowa MA, Stevenaert A, Martin D, Daly AF, Beckers A. (2012) The Liege Acromegaly Survey (LAS): a new software tool for the study of acromegaly. *Ann. Endocrinol. (Paris)* 73(3):190–201.
34. Reincke M, Petersenn S, Buchfelder M, Gerbert B, Skrobek-Engel G, Franz H, Lohmann R, Quabbe H-J. (2006) The German Acromegaly Registry: description of the database and initial results. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 114(9):498–505.
35. Sievers C, Ising M, Pfister H, Dimopoulou C, Schneider HJ, Roemmler J, Schopohl J, Stalla GK. (2009) Personality in patients with pituitary adenomas is characterized by increased anxiety-related traits: comparison of 70 acromegalic patients with patients with non-functioning pituitary adenomas and age- and gender-matched controls. *Eur. J. Endocrinol.* 160(3):367–373.
36. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. (1994) Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 41(1):95–102.
37. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. (2008) Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(1):61–67.
38. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. (1998) Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83(8):2730–2734.
39. Trepp R, Stettler C, Zwahlen M, Seiler R, Diem P, Christ ER. (2005) Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly. *Acta Neurochir (Wien)* 147(3):243–251; discussion 250–251.
40. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. (1993) An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q. J. Med.* 86(5):293–299.
41. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F. (2001) Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary* 4(4):259–262.
42. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Välimäki MJ, Markkanen H, Niskanen L, Ebeling T, Jaatinen P, Juonala M, Finnish Acromegaly Study Group, Pukkala E. (2010) Increased cancer incidence in acromegaly—a nationwide survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 72(2):278–279.
43. Sliwczynski A, Brzozowska M, Labenda A. (2016) Real-world comorbidities, treatment pattern and cost of patients with acromegaly in Poland based on retrospective analysis of administrative claims data. Dostęp: https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0ahUKEwih_7ndvaPSAhVEICwK

- HS4xDZEqFgg4MAM&url=https%3A%2F%2Fwww.ispor.org%2Fresearch_pdfs%2F54%2Fpdffiles%2FPDB99.pdf&usg=AFQJCNHqEMxWkq7egb3Z0mg_sVE3r29QyA.
44. (2017) Analiza Wpływu na Budżet. Pasyreotyd (Analiza Ekonomiczna. Pasyreotyd (Signifor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyn. HTA Consulting. Kraków.
 45. Fleseriu M. (2014) Advances in the pharmacotherapy of patients with acromegaly. *Discovery Medicine* 17(96):329–338.
 46. Ezzat S, Serri O, Chik CL, Johnson MD, Beauregard H, Marcovitz S, Nyomba BLG, Ramirez JR, Ur E. (2006) Wytyczne CCG. Canadian consensus guidelines for the diagnosis and management of acromegaly. *Clin Invest Med* 29(1):29–39.
 47. ChPL Sandostatin LAR (oktreotyd). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9125>.
 48. ChPL Dostinex (kabergolina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9406>.
 49. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. (2008) A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* 159(2):89–95.
 50. 
 51. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. (1998) Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83(10):3411–3418.
 52. Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Eguchi K, Iida K, Uozumi T, Kasagi F. (2003) Mortality in 154 surgically treated patients with acromegaly—a 10-year follow-up survey. *Endocr. J.* 50(2):163–172.
 53. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grottoli S, Losa M, Cannavò S, Minuto F, Montini M, Bondanelli M, De Menis E, Martini C, i in. (2012) Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur. J. Endocrinol.* 167(2):189–198.
 54. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. (2003) Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 58(1):86–91.
 55. Colao A, Vandeva S, Pivonello R, Grasso LFS, Nachev E, Auriemma RS, Kalinov K, Zacharieva S. (2014) Could different treatment approaches in acromegaly influence life expectancy? A comparative study between Bulgaria and Campania (Italy). *Eur. J. Endocrinol.* 171(2):263–273.
 56. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros ALE, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, López-Félix B, Guinto G. (2014) Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99(12):4438–4446.
 57. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT. (1998) Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83(10):3419–3426.
 58. Wu T-E, Lin H-D, Lu R-A, Wang M-L, Chen R-L, Chen H-S. (2010) The role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in the mortality of patients with acromegaly after trans-sphenoidal surgery. *Growth Horm. IGF Res.* 20(6):411–415.
 59. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. (2004) Factors influencing mortality in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(2):667–674.
 60. Czajka-Oraniec I, Zgliczyński W. (2012) Akromegalia a układ sercowo-naczyniowy. *Postępy Nauk Medycznych* 11:866–871.
 61. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Bonè F, Oliviero U, Saccà L. (2000) Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85(1):179–182.
 62. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. (2010) Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr. Rev.* 31(3):301–342.
 63. Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL, Buchfelder M, Droste M, Stalla GK, Strasburger CJ, Roggenbuck U, Lehmann N, Moebus S, Jöckel K-H, Möhlenkamp S, Erbel R, Saller B, i in. (2010) Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95(8):3648–3656.
 64. Bogazzi F, Di Bello V, Palagi C, Donne MGD, Di Cori A, Gavioli S, Talini E, Cosci C, Sardella C, Brogioni S, Mariani M, Martino E. (2005) Improvement of intrinsic myocardial contractility and cardiac fibrosis degree in acromegalic patients treated with somatostatin analogues: a prospective study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 62(5):590–596.

65. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, Pivonello R, Salvatore M, Lombardi G. (2001) Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5-year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor I levels on cardiac performance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86(4):1551–1557.
66. Colao A, Marzullo P, Ferone D, Spinelli L, Cuocolo A, Bonaduce D, Salvatore M, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi G. (2000) Cardiovascular effects of depot long-acting somatostatin analog Sandostatin LAR in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85(9):3132–3140.
67. Jaffrain-Rea M-L, Minniti G, Moroni C, Esposito V, Ferretti E, Santoro A, Infusino T, Tamburrano G, Cantore G, Cassone R. (2003) Impact of successful transsphenoidal surgery on cardiovascular risk factors in acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* 148(2):193–201.
68. van Thiel SW, Bax JJ, Biermasz NR, Holman ER, Poldermans D, Roelfsema F, Lamb HJ, van der Wall EE, Smit JWA, Romijn JA, Pereira AM. (2005) Persistent diastolic dysfunction despite successful long-term octreotide treatment in acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* 153(2):231–238.
69. Davi' MV, Carbonare LD, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Cascio VL, Francia G. (2008) Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol* 159(5):533–540.
70. Toumanidis STH, Evangelopoulos ME, Ilias I, Pamboucas C, Trikka C, Alevizaki M. (2011) Is left ventricular dysfunction reversed after treatment of active acromegaly? *Pituitary* 14(1):75–79.
71. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. (2004) Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews* 25(1):102–152.
72. Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szelies B, Hilgers RD, Winkelmann W, Heiss WD. (1996) Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 45(5):563–569.
73. Roemmler J, Gutt B, Fischer R, Vay S, Wiesmeth A, Bidlingmaier M, Schopohl J, Angstwurm M. (2012) Elevated incidence of sleep apnoea in acromegaly-correlation to disease activity. *Sleep Breath* 16(4):1247–1253.
74. Adelman DT, Liebert KJ, Nachtigall LB, Lamerson M, Bakker B. (2013) Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *Int J Gen Med* 6:31–38.
75. Paisley AN, Rowles SV, Roberts ME, Webb SM, Badia X, Prieto L, Shalet SM, Trainer PJ. (2007) Treatment of acromegaly improves quality of life, measured by AcroQoL. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 67(3):358–362.
76. Celik O, Hatipoglu E, Akhan SE, Uludag S, Kadioglu P. (2013) Acromegaly is associated with higher frequency of female sexual dysfunction: experience of a single center. *Endocr. J.* 60(6):753–761.
77. Guedes da Silva DP, Guimarães FS, Dias CM, Guimarães S de A, Kasuki L, Gadelha MR, Camilo GB, Lopes AJ. (2013) On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: are they candidates for rehabilitation programs? *J Phys Ther Sci* 25(11):1497–1501.
78. Hua S-C, Yan Y-H, Chang T-C. (2006) Associations of remission status and lanreotide treatment with quality of life in patients with treated acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* 155(6):831–837.
79. Kepicoglu H, Hatipoglu E, Bulut I, Darici E, Hizli N, Kadioglu P. (2014) Impact of treatment satisfaction on quality of life of patients with acromegaly. *Pituitary* 17(6):557–563.
80. Matta MP, Couture E, Cazals L, Vezzosi D, Bennet A, Caron P. (2008) Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *Eur. J. Endocrinol.* 158(3):305–310.
81. T'Sjoen G, Bex M, Maiter D, Velkeniers B, Abs R. (2007) Health-related quality of life in acromegalic subjects: data from AcroBel, the Belgian registry on acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* 157(4):411–417.
82. Trepp R, Everts R, Stettler C, Fischli S, Allemann S, Webb SM, Christ ER. (2005) Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 63(1):103–110.
83. Bolanowski M, Bar-Andziak E, Kos-Kudła B, Krzyżanowska-Świniarska B, Lewiński A. (2007) Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Przygotowanie analogami somatostatyny do leczenia operacyjnego akromegalii. *Endokrynologia Polska* 58(4):350–355.
84. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A, Acromegaly Consensus Group. (2009) Wytyczne ACG. Guidelines for acromegaly management: an update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94(5):1509–1517.
85. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klubanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KKY, Casanueva FF, Melmed S, Acromegaly Consensus Group. (2014) Wytyczne ACG. 2014. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 10(4):243–248.
86. Chanson P, Bertherat J, Beckers A, Bihan H, Brue T, Caron P, Chabre O, Cogne M, Cortet-Rudelli C, Delemer B, Dufour H, Gaillard R, Gueydan M, Morange I, Souberbielle J-C, i in. (2009) Wytyczne FPC/FES. French consensus on the management of acromegaly. *Ann. Endocrinol. (Paris)* 70(2):92–106.
87. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych

- Dopuszczonych do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2016/39/akt.pdf.
88. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/17/akt.pdf.
 89. ChPL Somatuline Autogel (lanreotyd). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12893>.
 90. NFZ. Zarządzenie Nr 71/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-712016dsoz,6514.html>.
 91. Akromegalia.pl. Dostęp: www.akromegalia.pl/pacjenci/osrodki (1.9.2017).
 92. BIL - Leki w Polsce. Dostęp: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (21.1.2015).
 93. ChPL Bromergon (bromokryptyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1159>.
 94. ChPL Bromocorn (bromokryptyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=204>.
 95. ChPL Somavert (pegwisomant). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000409/WC500054629.pdf.
 96. ChPL Somatuline PR (lanreotyd). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8710>.
 97. ChPL Sandostatin (oktreotyd). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5998>.
 98. Rekomendacja HAS z dnia 15 kwietnia 2015 r. w sprawie finansowania pasyreotydu (Signifor) w leczeniu akromegalii. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14037_SIGNIFOR_PIC_INS_Avis2_CT14037.pdf.
 99. Rekomendacja SMC z dnia 7 sierpnia 2015 r. w sprawie finansowania pasyreotydu (Signifor) w leczeniu akromegalii. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pasireotide__Signifor__FINAL_May_2015_Amend_020915_for_website.pdf.
 100. Rekomendacja PBAC z listopada 2015 r. w sprawie finansowania pasyreotydu (Signifor) w leczeniu akromegalii. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-11/positive-recommendations-2015-11.pdf>.
 101. AOTMiT Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 45/12/2008 z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lanreotydu (Somatuline Autogel) w leczeniu akromegalii u dorosłych. Dostęp: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_45_12_2008_lanreotyd_Somatuline_Autogel.pdf.
 102. AOTMiT Rekomendacja nr 80/2011 z dnia 7 listopada 2011 r. w sprawie finansowania lanreotydu (Somatuline Autogel) w leczeniu akromegalii. Dostęp: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-95-2011-Leczenie_akromegalii-Somatuline/RP_80_2011_Somatuline.pdf.
 103. AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 96/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. o utworzeniu odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum we wskazaniu refundacyjnym: akromegalia. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/034/ORP/ORP_96_2012_gr_limit_oktreotyd_lanreotyd.pdf.
 104. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania lanreotydu (Somatuline Autogel) w leczeniu akromegalii. 2007. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Somatuline-Autogel_July-19_2007.pdf.
 105. Rekomendacja HAS z dnia 13 czerwca 2001 r. w sprawie finansowania lanreotydu (Somatuline LP) w leczeniu akromegalii. Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010375.pdf>.
 106. Rekomendacja HAS z dnia 5 stycznia 2011 r. w sprawie finansowania lanreotydu (Somatuline LP) w leczeniu akromegalii. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/somatuline_-_ct-9141.pdf.
 107. Rekomendacja HAS z dnia 8 listopada 2006 r. w sprawie finansowania lanreotydu (Somatuline LP) w leczeniu akromegalii. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3691_somatuline.pdf.
 108. Rekomendacja HAS z dnia 16 grudnia 2015 r. w sprawie finansowania lanreotydu (Somatuline LP) w leczeniu akromegalii. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14708_SOMATULINE_PIS_RI_Avis2_CT14708.pdf.

109. Rekomendacja PBAC z września 2001 r. w sprawie finansowania lanreotydu (Somatulina LA) w leczeniu akromegalii. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-sep-2001>.
110. Rekomendacja PBAC z września 2003 r. w sprawie finansowania lanreotydu (Somatuline Autogel) w leczeniu akromegalii. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2003-09/positive-recommendations>.
111. Rekomendacja PBAC z marca 2007 r. w sprawie finansowania lanreotydu (Somatuline Autogel) w leczeniu akromegalii. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2007-03/positive-recommendations>.
112. AOTMiT Rekomendacja nr 81/2011 z dnia 7 listopada 2011 r. w sprawie finansowania oktreotydu (Sandostatin, Sandostatin LAR) w leczeniu akromegalii. Dostęp: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-96-2011-Leczenie_akromegalii-Sandostatin/RP_81_2011_Sandostatin.pdf.
113. Rekomendacja HAS z dnia 13 czerwca 2001 r. w sprawie finansowania oktreotydu (Sandostatine LP) w leczeniu akromegalii. Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010380.pdf>.
114. Rekomendacja HAS z dnia 11 lipca 2001 r. w sprawie finansowania oktreotydu (Sandostatine) w leczeniu akromegalii. Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010151.pdf>.
115. Rekomendacja HAS z dnia 13 grudnia 2006 r. w sprawie finansowania oktreotydu (Sandostatine) w leczeniu akromegalii. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-2600_sandostatine_.pdf.
116. Rekomendacja HAS z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie finansowania oktreotydu (Sandostatine, Sandostatine LP) w leczeniu akromegalii. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-10550_SANDOSTATINE_PIS_RI_Avis1_CT10550.pdf.
117. Rekomendacja HAS z dnia 22 stycznia 2014 r. w sprawie finansowania oktreotydu (Octreotide Kabi) w leczeniu akromegalii. 2014. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13345_OCTREOTIDE_KABI_QD_INS_Avis1_CT13345.pdf.
118. Rekomendacja HAS z dnia 7 stycznia 2015 r. w sprawie finansowania oktreotydu (Octreotide Kabi) w leczeniu akromegalii. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13964_OCTREOTIDE_KABI_QD_INS_Avis1_CT13964.pdf.
119. Rekomendacja HAS z dnia 20 lipca 2016 r. w sprawie finansowania oktreotydu (Sandostatine) w leczeniu akromegalii. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15101_SANDOSTATINE_PIS_RI_Avis2_CT15101.pdf.
120. Rekomendacja PBAC z grudnia 1999 r. w sprawie finansowania oktreotydu (Octreotide LAR) w leczeniu akromegalii. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pdf/1999-dec-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
121. AOTMiT Rekomendacja nr 4/2011 z dnia 21 lutego 2011 r. w sprawie finansowania pegwisomantu (Somavert) w leczeniu akromegalii. Dostęp: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-09-2011-pegwisomant/RP_04_2011_Somavert_PB_JTM.pdf.
122. Rekomendacja HAS z dnia 15 maja 2013 r. w sprawie finansowania pegwisomantu (Somavert) w leczeniu akromegalii. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12668_SOMAVERT_Avis3_CT12668.pdf.
123. Rekomendacja HAS z dnia 5 marca 2014 r. w sprawie finansowania pegwisomantu (Somavert) w leczeniu akromegalii. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/somavert_ct13381.pdf.
124. Rekomendacja HAS z dnia 4 listopada 2015 r. w sprawie finansowania pegwisomantu (Somavert) w leczeniu akromegalii. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14701_SOMAVERT_QD_INS_Avis1_CT14701.pdf.
125. Rekomendacja SMC z dnia 4 marca 2005 r. w sprawie finansowania pegwisomantu (Somavert) w leczeniu akromegalii. No. 158/05. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/pegvisomant__Somavert__158-05_.pdf.
126. (2006) Rekomendacja SMC z dnia 5 maja 2006 r. w sprawie finansowania pegwisomantu (Somavert) w leczeniu akromegalii. Resubmission. No. 158/05. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/pegvisomant__Somavert__Resubmission_May_06_FINAL_for_website.pdf.
127. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania pegwisomantu (Somavert) w leczeniu akromegalii. 2006. Dostęp: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Somavert_%20August2_2006.pdf.
128. Rekomendacja PBAC z listopada 2016 r. w sprawie finansowania pegwisomantu (Somavert) w leczeniu akromegalii. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-11/positive-recommendations-2016-11.pdf>.

129. Rekomendacja PBAC z marca 2007 r. w sprawie finansowania oktreotydu (Sandostin, Sandostin LAR) w leczeniu akromegalii. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2007-03/positive-recommendations>.
130. NHS England. (2016) NHS England. Evidence review: pasireotide for acromegaly as third-line treatment (adults). Dostęp: https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/clinical-commissioning-wave4/user_uploads/a03x11-pasiretd-evidnc-rep.pdf (28.12.2016).
131. Orlewska E, Kos-Kudła B, Sowiński J. (2012) Wyniki fazy retrospektywnej badania obserwacyjnego Lanro-Study oceniającego zużycie zasobów ochrony zdrowia w populacji polskich pacjentów z akromegalią, leczonych preparatem Somatuline AUTOGEL. *Nowa Medycyna* 19(3):39–46.
132. ChPL Parlodel (bromokryptyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5168>.
133. Barreca A, Cariola G, Ponzani P, Arvigo M, Foppiani L, Giordano G, Minuto F. (1995) Effect of octreotide on circulating IGF-I chromatographic profile: evidence for an inhibitory action on the formation of the 150-kDa ternary complex. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 42(2):161–167.
134. Belchetz PE. (1987) Growth hormone responses to hp GRF 1-44 amide, bromocriptine and stress in acromegaly are correlated. *Postgrad Med J* 63(738):241–244.
135. Fedele D, Molinari M, Meneghel A, Valerio A, Muggeo M, Tiengo A. (1980) Bromocriptine acute effect on insulin, glucagon and growth hormone levels in acromegalic patients. *J. Endocrinol. Invest.* 3(2):149–153.
136. Fløgstad AK, Halse J, Grass P, Abisch E, Djøseland O, Kutz K, Bodd E, Jervell J. (1994) A comparison of octreotide, bromocriptine, or a combination of both drugs in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79(2):461–465.
137. Giustina A, Doga M, Bussi AR, Licini M, Schettino M. (1993) Effect of long-term treatment with bromocriptine on the growth hormone response to galanin in patients with acromegaly. *Acta Endocrinol.* 128(2):131–135.
138. Köbberling J, Blossey HC, Dirks H, Mayer G. (1982) More on bromocriptine in acromegaly. *N. Engl. J. Med.* 306(12):748–749.
139. Lindholm J, Riishede J, Vestergaard S, Hummer L, Faber O, Hagen C. (1981) No effect of bromocriptine in acromegaly: a controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 304(24):1450–1454.
140. Smals AE, Pieters GF, Smals AG, Hermus AR, Benraad TJ, Kloppenborg PW. (1987) The higher the growth hormone response to growth hormone releasing hormone the lower the response to bromocriptine and thyrotrophin releasing hormone in acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 27(1):43–47.
141. Thorner MO, Besser GM, Wass JA, Liuzzi A, Hall R, Muller EE, Chiodini PG. (1981) Bromocriptine in acromegaly. *N. Engl. J. Med.* 305(18):1092.
142. Wagenaar AH, Harris AG, van der Lely AJ, Lamberts SW. (1991) Dynamics of the acute effects of octreotide, bromocriptine and both drugs in combination on growth hormone secretion in acromegaly. *Acta Endocrinol.* 125(6):637–642.

11. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z akromegalią w zależności od stężenia GH w osoczu w ostatnim wywiadzie w porównaniu z populacją ogólną (na podstawie Holdaway 2004) [59]	24
Wykres 2. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z akromegalią w zależności od stężenia IGF-1 w osoczu w ostatnim wywiadzie w porównaniu z populacją ogólną (na podstawie Holdaway 2004) [59]	24

12. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Prawidłowe oraz zaburzone nadmiernym wydzielaniem GH funkcjonowanie przysadki	12
Rysunek 2. Mechanizm działania leków stosowanych w akromegalii [45]	18
Rysunek 3. Schemat postępowania w leczeniu akromegalii wg polskich wytycznych [4].....	31
Rysunek 4. Schemat postępowanie w leczeniu akromegalii wg wytycznych ACG.....	34
Rysunek 5. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	79

13. SPIS TABEL

Tabela 1.	Kryteria rozpoznania akromegalii wg AACE (2011).....	13
Tabela 2.	Objawy akromegalii [3].....	15
Tabela 3.	Powikłania akromegalii [4].....	16
Tabela 4.	Ocena przebiegu powikłań akromegalii [3].....	21
Tabela 5.	Wpływ kontroli biochemicznej na śmiertelność u pacjentów z akromegalią - wynik metaanalizy [49].....	22
Tabela 6.	Wyniki badań pierwotnych oceniających wpływ kontroli choroby na śmiertelność.....	23
Tabela 7.	Korelacje między kontrolą biochemiczną a funkcjonowaniem układu krążenia.....	25
Tabela 8.	Częstość występowania bezdechu sennego u pacjentów z kontrolowaną i aktywną chorobą [%].....	26
Tabela 9.	Jakość życia u pacjentów z kontrolowaną i aktywną akromegalią pomimo zastosowanego leczenia.....	27
Tabela 10.	Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu akromegalii.....	29
Tabela 11.	Podsumowanie wytycznych w leczeniu akromegalii.....	34
Tabela 12.	Koszt radioterapii wykonywanej w ramach lecznictwa szpitalnego [90].....	42
Tabela 13.	Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu akromegalii w Polsce (stan na 21.03.2017 r.) [6, 47, 48, 88, 89, 92–97].....	43
Tabela 14.	Rekomendacje wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania poszczególnych produktów leczniczych w leczeniu akromegalii.....	47
Tabela 15.	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej.....	50
Tabela 16.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu PAOLA [7].....	52
Tabela 17.	Podsumowanie najważniejszych wyników dla badania PAOLA; OB = 24 tyg. [7].....	52
Tabela 18.	Zestawienie punktów końcowych ocenianych w ramach analizy klinicznej.....	58
Tabela 19.	Schemat planowanej analizy klinicznej.....	58
Tabela 20.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych.....	61
Tabela 21.	Charakterystyka pozostałych potencjalnych komparatorów [48, 87, 88, 93–95, 132].....	74
Tabela 22.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań dla bromokryptyny.....	76
Tabela 23.	Wyniki wyszukiwania w bazie PubMed.....	76
Tabela 24.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase.....	77
Tabela 25.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane.....	77
Tabela 26.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych.....	78
Tabela 27.	Badania wykluczone.....	78

APPENDIX A. (ANEKS)

A.1. Charakterystyka pozostałych potencjalnych komparatorów

Tabela 21.
Charakterystyka pozostałych potencjalnych komparatorów [48, 87, 88, 93–95, 132]

Charakterystyka	Bromokryptyna	Kabergolina	Pegwisomant
Nazwa handlowa	Bromocorn®, Bromergon®, Parlodel®	Dostinex®	Somavert®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	agoniści dopaminy (N04BC01), inhibitory prolaktyny (G02CB01)	inhibitory prolaktyny (G02CB03)	inne hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi (H01AX01)
Wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • akromegalia, • zapobieganie lub hamowanie poporodowej laktacji ze względów medycznych, • hiperprolaktynemia współistniejąca z impotencją, brakiem miesiączki, mlekotokiem lub zaburzeniami cyklu miesiączkowego, • mlekotok z normoprolaktynemią, • gruczolaki przysadki typu prolaktynoma, • choroba Parkinsona, • rozpoczynające się płożowe zapalenie piersi. 	<ul style="list-style-type: none"> • zahamowanie laktacji, • zaburzenia związane z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny. 	<ul style="list-style-type: none"> • akromegalia z niewystarczającą reakcją na leczenie operacyjne i/lub radioterapię i brak normalizacji stężenia po leczeniu analogami somatostatyny lub brak tolerancji na taką terapię.
Dawkowanie i sposób podania w akromegalii	<ul style="list-style-type: none"> • Początkowa dawka wynosi 1,25 mg należy podawać 2 lub 3 razy na dobę, ze stopniowym zwiększaniem dawki od 10 mg do 20 mg na dobę, w zależności od reakcji klinicznej i działań niepożądanych. • Bromokryptynę należy przyjmować doustnie podczas posiłku. 	<p>ND (ze względu na brak wskazania w akromegalii)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapię należy prowadzić pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu akromegalii. • Początkowa, nasycająca dawka wynosi 80 mg, a kolejne 10 mg zaleca się by podawać raz na dobę. Ponadto zaleca się by dawki dostosowywać na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy, przy czym maksymalna dawka wynosi 30 mg. • Pegwisomant należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych. Zaleca się by codziennie zmieniać miejsce wstrzyknięcia ze względu na wystąpienie lipohipertrofii.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne a kaloidy sporyszu. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze w ciąży, po porodzie i położu, choroba niedokrwienna serca i inne ciężkie choroby sercowo-naczyniowe, objawy lub ciężkie zaburzenia psychiczne w wywiadzie, stwierdzenie wady zastawkowej w przypadku długotrwałego leczenia.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, nadwrażliwość na pochodne sporyszu. Zwłóknienie płuca, osierdzia i przestrzeni pozaotrzewnowej rozpoznane w przeszłości. Stwierdzenie wady zastawkowej serca przed leczeniem.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Działania niepożądane	<u>Występujące często (≥1/100 do 1<10):</u> Ból głowy, senność, zawroty głowy, przekrwienie błony	<u>Występujące bardzo często (≥1/10):</u> Wady zastawek serca (w tym cofanie) oraz choroby	<u>Występujące bardzo często (≥1/10):</u> Ból głowy, biegunka, bóle stawów.

Charakterystyka	Bromokryptyna	Kabergolina	Pegwisomant
	<p>śluzowej nosa, nudności, zaparcia, wymioty.</p> <p>Dodatkowo: mogą wystąpić zaburzenia kontroli impulsów. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami obserwowano wysięk opłucnowy i osierdziowy, zwłóknienie opłucnej i płuc, zaciskające się zapalenie osierdzia, zwłóknienie zaotrzewnowe.</p>	<p>towarzyszące (zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy), zwłóknienie opłucnej, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i/lub obwodowego, nudności, dyspepsja, zapalenie żołądka, ból brzucha, astenia, zmęczenie.</p> <p>Dodatkowo: mogą wystąpić zaburzenia kontroli impulsów. Długotrwałe stosowanie kabergoliny może spowodować włóknienie i wady zastawek serca oraz prawdopodobnie związane jednostki chorobowe.</p>	<p>Dodatkowo: Stosowanie pegwisomantu może spowodować niedobór GH, podwyższenie stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz zwiększone ryzyko hipoglikemii.</p>
Status rejestracyjny (data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data ostatniego przedłużenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Parlodel®: 13.04.1978 / 10.04.2014 • Bromocorn®: 11.01.1990 / 09.09.2014 • Bromergon®: 18.09.1992 / 11.12.2008 	<ul style="list-style-type: none"> • Dostinex®: 31.03.2000 / 11.10.2013 	<ul style="list-style-type: none"> • Somavert®: 13.11.2002 / 20.09.2007
Kategoria dostępności	Rp	Rp	Rp
Status refundacyjny w Polsce (refundacja w akromegalii)^a	Bromocorn®, Bromergon®	TAK	
	Parlodel®	NIE	NIE
Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce	<ul style="list-style-type: none"> • Bromocorn® (Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM) • Bromergon® (Sandoz GmbH) • Parlodel® (Meda Aktiebolag) 	Dostinex® (Pfizer Europe MA EEIG)	Somavert® (Pfizer Ltd)

a) Szczegóły dotyczące refundacji zamieszczono w Rozdz. 5.1

Tabela 26.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (www.ptendo.org.pl)	acromegaly AND bromocriptine	0 (0)	13.01.2017 r.
American Association of Clinical Endocrinologists (www.aace.com)	acromegaly AND bromocriptine	45 (0)	13.01.2017 r.
The Endocrine Society (www.endocrine.org)	acromegaly AND bromocriptine	105 (0)	13.01.2017 r.
European Society of Endocrinology (www.ese-hormones.org)	acromegaly AND bromocriptine	85 (0)	13.01.2017 r.
Society for Endocrinology www.endocrinology.org)	"acromegaly" AND "bromocriptine"	307 (0)	13.01.2017 r.

Tabela 27.
Badania wykluczone

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Barreca 1995 [133]	Metodyka	Badanie nRCT
2.	Belchetz 1987 [134]	Populacja	Pacjenci nieleczeni wcześniej farmakologicznie
3.	Fedele 1980 [135]	Interwencja	Dwukrotne podanie bromokryptyny w ramach testu
4.	Fløgstad 1994 [136]	Metodyka	Badanie nRCT
5.	Giustina 1993 [137]	Interwencja	Bromokryptyna stosowana w połączeniu z galaniną
6.	Kobberling 1982 [138]	Typ publikacji	Komentarz do wykluczonego badania Lindholm 1981
7.	Lindholm 1981 [139]	Populacja	Pacjenci nieleczeni wcześniej farmakologicznie
8.	Smals 1987 [140]	Interwencja	Jednokrotne podanie bromokryptyny w ramach testu
9.	Thorner 1981 [141]	Typ publikacji	Komentarz do wykluczonego badania Lindholm 1981
10.	Wagenaar 1991 [142]	Metodyka	Badanie nRCT

Rysunek 5.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA

