

Analiza problemu decyzyjnego

Pegwisomant (Somavert®)

w leczeniu akromegalii

Analiza Problemu Decyzyjnego

1 SPIS TREŚCI

1	SPIS TREŚCI	2
2	WKŁAD PRACY	4
3	INDEKS SKRÓTÓW.....	5
4	STRESZCZENIE	7
5	CEL ANALIZY	9
6	PROBLEM ZDROWOTNY.....	10
6.1	Definiowanie problemu zdrowotnego.....	10
6.2	Etiologia i patogenezę.....	10
6.3	Rozpoznawanie	11
6.4	Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	12
6.5	Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	15
6.5.1	Epidemiologia.....	15
6.5.2	Obciążenie chorobą	16
6.6	Aktualne postępowanie medyczne.....	18
6.6.1	Leczenie.....	18
6.6.2	Wytyczne kliniczne	22
6.6.2.1	Wytyczne polskie	22
6.6.2.2	Wytyczne zagraniczne	23
6.6.2.3	Podsumowanie odnalezionych wytycznych.....	25
6.6.3	Zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie refundowanych w Polsce w akromegalii	27
6.7	Wybór populacji docelowej.....	31
6.7.1	Dane epidemiologiczne	32
6.7.2	Liczebność populacji docelowej	40
6.8	Akromegalia jako choroba rzadka.....	44
7	INTERWENCJA OCENIANA.....	46
7.1	Opis świadczenia.....	46
7.1.1	Mechanizm działania.....	46
7.1.2	Wskazania rejestracyjne.....	46
7.1.3	Wskazanie wnioskowane.....	46
7.1.4	Dawkowanie i sposób podania.....	46
7.1.5	Przeciwwskazania	47
7.1.6	Działania niepożądane	47
7.1.7	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	48
7.1.8	Informacje dotyczące rejestracji leku Somavert®	49
7.2	Rekomendacje refundacyjne dla pegwilsomantu	50
7.2.1	Rekomendacje polskie (AOTMIT)	50
7.2.2	Rekomendacje zagraniczne	52
7.2.3	Decyzje refundacyjne zagraniczne dotyczące oceny interwencji we wnioskowanym wskazaniami	53
8	ALTERNATYWNE ŚWIADCZENIA.....	55
8.1	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	55
8.2	Świadczenia alternatywne.....	61
8.2.1	Sandostatyn LAR® – Charakterystyka produktu leczniczego [22]	61
8.2.2	Somatuline AUTOGEL® – Charakterystyka produktu leczniczego [24].....	63
9	EFEKTY ZDROWOTNE	65
10	TYP BADANIA.....	70
11	PODSUMOWANIE	71

12	ZAŁĄCZNIKI.....	73
12.1	Poziom dowodów i stopień rekomendacji.....	73
12.2	Kwestionariusze SSS, PASQ, AcroQoL.....	74
12.3	Strategia wyszukiwania.....	75
13	SPIS TABEL.....	78
14	REFERENCJE.....	79

2 Wkład pracy

[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	Analiza problemu decyzyjnego. Pegwisomant (Somavert®) w leczeniu akromegalii
[REDAKTOWANE]	Analiza problemu decyzyjnego. Pegwisomant (Somavert®) w leczeniu akromegalii
[REDAKTOWANE]	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną oraz korektę językową

Data zakończenia analizy: 15.02.2018 r.

Dostosowane do treści zawartej w minimalnych wymaganiach: 23.07.2018 r.

[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	<p>"Somavert® (pegwisomant) u chorych z akromegalią, u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1".</p> <p><u>Analiza problemu decyzyjnego analiza kliniczna</u></p>
[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	

Data zakończenia analizy: 21.10.2010 r.

Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

Konflikt interesów:

Raport HTA został sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.. Innych konfliktów interesów nie odnotowano.

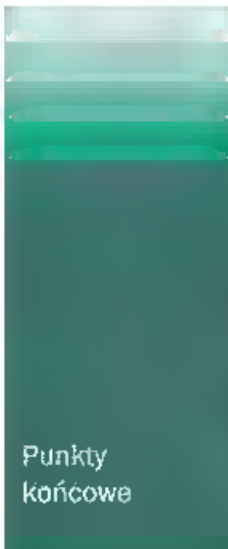
3 Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
µg	-	mikrogram
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>	Amerkańskie Towarzystwo Endokrynologii Klinicznej
ACG	<i>Acromegaly Consensus Group</i>	-
AcroQoL	<i>Acromegaly Quality of Life Questionnaire</i>	Kwestionariusz oceny jakości życia w akromegalii
AOTMIT	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>	-
BSC	<i>Best supportive care</i>	Najlepsza terapia podtrzymująca
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>	-
CGS	<i>Endocrine Society Clinical Guidelines Subcommittee</i>	-
ChPL	-	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CV	<i>Cardiovascular diseases</i>	Choroby układu krążenia
DA	<i>Dopamine agonist</i>	Agoniści dopaminy
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja ds. Leków
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Agencja Żywności i Leków
FPC&FEC	<i>French Pituitary Club, French Endocrinology Society</i>	-
GH	<i>Growth hormone</i>	Hormon wzrostu
GHRH	<i>Growth hormone-releasing hormone</i>	Hormon uwalniający hormon wzrostu
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>	-
ICUR	<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>	inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor-1</i>	Insulinopodobny czynnik wzrostowy-1
IRF	<i>Institute for Rational Farmakoterapi</i>	-
LAR	<i>Long active repeatable</i>	O długim działaniu
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>	Rezonans magnetyczny
NFZ	-	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	-
mso	-	miesiąc
OGTT	<i>Oral glucose tolerance test</i>	Test doustnego obciążenia glukozą
PASQ	<i>Patient Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire</i>	-
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>	-

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
PICO(S)	<i>Population, intervention, comparator, outcome, (study)</i>	Populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, (rodzaj badań)
PLN	-	Polski złoty
PRL	<i>prolactine</i>	prolaktyna
PTE	-	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
pts	-	pacjenci
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>	Liczba lat życia skorygowana jego jakością
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>	-
SMR	<i>Standardized mortality ratio</i>	Standaryzowany współczynnik śmiertelności
SSA	<i>Somatostatin analogues</i>	Analogi somatostatyny
SSS	<i>Sign and Symptom Scores</i>	Skala oceniająca nasilenie objawów
URPLIPB	-	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

4 Streszczenie

<p>Cel opracowania</p>	<p>Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku Somavert® (substancja czynna: pegwisomant 10/15 mg) w leczeniu akromegalii, zgodnie ze schematem PICO(S) tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.</p>
<p>Populacja</p>	<p>Dorośli pacjenci z rozpoznaną akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których leczenie dostępnymi analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.</p> <p>Wybrana populacja ściśle spełnia wymogi zaproponowane w programie lekowym [76] oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu Somavert®. [25]</p>
<p>Interwencja</p>	<p>Ocenianą interwencją jest pegwisomant (produkt leczniczy Somavert®, (10/15 mg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Pegwisomant należy podawać raz dziennie we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p>PEG podawany jest w zakresie zalecanych dawek. 10 mg we wstrzyknięciu podskórnym z możliwością rozszerzenia do maksymalnej 30 mg na raz dobę na podstawie stężenia IGF-1, (początkowa dawka nasycająca 80 mg).</p> <p>Dawki PEG należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy. [25] PEG podawany jest w monoterapii.</p>
<p>Komparator</p>	<p>Wybór komparatora został oparty o obowiązujące wytyczne AOTMIT [3] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań. [86] Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję oraz refundowaną technologię opcjonalną. Uwzględniono również kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.</p> <p>Za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano technologię o skuteczności placebo, którą w warunkach polskich stanowi kontynuacja leczenia analogami somatostatyny (pomimo, iż wcześniej nie wykazały one skuteczności w normalizacji stężenia IGF-1). Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne [86] jak i zalecenia wytycznych AOTMIT. [3]</p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badania RCT (H2H) bezpośrednio porównującego PEG z SSA we wnioskowanej populacji.</p> <p>Biorąc pod uwagę, iż kontynuacja leczenia SSA (pomimo ich wcześniejszej nieskuteczności) jest technologią o skuteczności placebo (szczegółowe dane w rozdziale 8) uwzględnione w analizie klinicznej jako komparatora placebo jest założeniem prawidłowym (konserwatywnym). W analizie ekonomicznej jako komparator uwzględniona zostanie kontynuacja leczenia SSA.</p>
<p>Obciążenie społeczno-ekonomiczne</p>	<p>Z perspektywy pacjenta akromegalia jest chorobą stygmatyzującą. Rozrost tkanek miękkich prowadzi do widocznych zmian w wyglądzie. Jakość życia pacjentów z akromegalią ulega istotnemu obniżeniu. Do oceny jakości życia pacjentów z akromegalią można posłużyć się skalą AcroQoL. Ponadto, można wykorzystać skalę SSS, PASQ umożliwiającą ocenę nasilenia objawów. Symptomy oceniane w tej skali znacząco wiążą się z jakością życia np. zmęczenie, bóle stawów, głowy czy nadmierna potliwość.</p> <p>Z perspektywy świadczeniodawcy należy zwrócić uwagę na interdyscyplinarny charakter leczenia akromegalii. Pacjenci z tą endokrynopatią nie korzystają tylko z pomocy endokrynologa. Z powodu licznych powikłań i chorób współtowarzyszących osoby z niekontrolowaną akromegalią często muszą być pod opieką kardiologa, reumatologa, psychologa czy diabetologa. Z perspektywy świadczeniodawcy tak liczne powikłania akromegalii wiążą się z koniecznością wdrożenia leczenia farmakologicznego, a także ze zwiększonym korzystaniem z opieki medycznej.</p>



Analiza kliniczna:

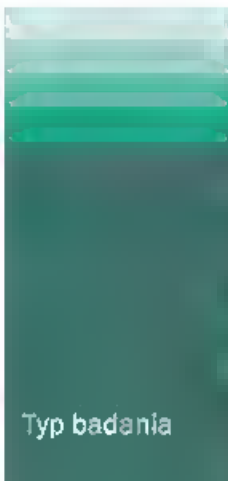
- Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy,
- Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy,
- Zmiana/zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich (rozmiar pierścionka);
- Rozmiar guza,
- Gospodarka węglowodanowa,
- Ocena jakości życia (SSS, PASQ),
- Ocena z zakresu bezpieczeństwa – zgony, rezygnacje z badania, zdarzenia/działania niepożądane, wyniki testów enzymów wątrobowych.

Analiza ekonomiczna:

- Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR).

Analiza wpływu na budżet:

- Wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ),
- Wpływ na budżet płatnika i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta),
- Organizacja systemu ochrony zdrowia,
- Aspekty etyczne i społeczne.



Do analizy głównej zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2] badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych.

- Randomizowane badania kliniczne;
- Prospektywne badania bez grupy/z grupą kontrolną*;
- Retrospektywne badania bez grupy/z grupą kontrolną*;

Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.

**Ze względu na rzadki charakter choroby włączone zostaną również dowody o niższej wiarygodności. Takie podejście jest jak najbardziej uzasadnione i zgodne z wytycznymi AOTMIT „W przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne.” [2]*

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną włączone dane z ChPL dla produktu Somavert® oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLIPB i FDA.

5 Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoeconomicznych tj. wskazanie kierunku i zakresu raportu HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego *Somavert*[®] (pegwisomant) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne/punkty końcowe, które będą przedmiotem oceny w ramach raportu HTA.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [86] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego. W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w przypadku leczenia akromegalii, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń w analizie problemu decyzyjnego zgodnie z praktyką kliniczną leczenia akromegalii w Polsce przeprowadziło 3 ekspertów medycznych (lekarze ze specjalizacją w dziedzinie endokrynologii). Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie problemu decyzyjnego (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku pdf [65]. W niniejszym dokumencie w przypadku wykorzystania opinii wymienionych powyżej ekspertów medycznych nie przytaczano nazwisk. Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u Zleceniodawcy (*Pfizer Polska Sp. z o.o.*). [65]

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

6 Problem zdrowotny

6.1 Definiowanie problemu zdrowotnego

ICD-10: Akromegalia i gigantyzm przysadkowy, E22.0

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą wywołaną nadmierną produkcją hormonu wzrostu (GH - ang. *growth hormone*). Najczęstszą przyczyną nadmiernej produkcji GH jest guz przysadki. [15] Prowadzi to do zmian wyglądu zewnętrznego z powiększeniem: twarzoczaszki, rąk i stóp, a także rozrostem narządów wewnętrznych i kości oraz wielu powikłań układowych, które powodują znaczne pogorszenie jakości życia i w konsekwencji czego prowadzą do przedwczesnych zgonów. [15]

Po raz pierwszy choroba została opisana w 1886 r. jako „niewrodzony rozrost kończyn”. W 1909 r. użyto terminu „hiperpituitaryzm” twierdząc, że źródłem nadmiaru GH jest nadozyczna przysadka. Nadmiar GH prowadzi do gigantyzmu lub akromegalii. Gigantyzm to choroba dziecięca, zaś akromegalia dotyczy osób dorosłych. [55]

6.2 Etiologia i patogeneza

Główną przyczyną nadmiernego wydzielania hormonu wzrostu są gruczolaki przysadki wywodzące się z komórek somatotropowych – szacuje się, że średnio 95-98% przypadków akromegalii spowodowanych jest gruczolakami przysadki. [105, 104, 15] Wśród innych przyczyn – bardzo rzadkich – wymienia się: nadmierne wydzielanie somatoliberyny (GHRH, ang. *growth hormone-releasing hormone*) lub GH produkowanych ectopowo przez rakowiaka oskrzeli, nowotwory złośliwe płuc, trzustki, piersi i przewodu pokarmowego. Ponadto, zwiększone wydzielanie GHRH może być spowodowane nowotworami centralnego układu nerwowego. [104] Konsekwencją nadmiernego wydzielania GH jest zwiększenie wydzielania insulinopodobnego czynnika wzrostowego-1 (IGF-1, ang. *Insulin-like Growth Factor-1*). IGF-1 stymuluje podziały kariokinetyczne komórek, warunkując wzrost tkanek miękkich i kości. U dzieci i młodzieży, u których nie zrosły się jeszcze nasady kości długich z trzonami powoduje to nadmierny wzrost – gigantyzm. [105, 43]

6.3 Rozpoznawanie

Diagnostyka akromegalii rozpoczyna od podejrzeń klinicznych lekarza. Często podejrzenie akromegalii rozpoczyna się u lekarzy, niebędących endokrynologami. Przykładowo dentysta może rozpoznać wady zgryzu typowe dla pacjenta z akromegalią – dolna szczęka wysunięta przed górą, a okulista może zdiagnozować wadę pola widzenia spowodowaną guzem przysadki. [47]

Biochemiczne potwierdzenie jest często trudne, gdyż część objawów takich jak bóle głowy czy zwiększone pocenie się, mogą być mylone z innymi jednostkami chorobowymi. [47]

Lekarz może podejrzewać akromegalię, jeśli obserwuje u pacjenta co najmniej 2 z 12 objawów. Są to: świeżo rozpoznana cukrzyca, bóle kostno-stawowe, świeżo rozpoznane lub oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze, choroba serca, osłabienie, bóle głowy, zespół cieśni nadgarstka, zespół bezdechu nocnego, nadmierna potliwość, utrata wzroku, polipy odbytnicy oraz wady zgryzu. [104, 47]

Amerykańskie Stowarzyszenie Endokrynologów Klinicznych opublikowało w 2011 roku wytyczne, które określają sposoby diagnostyki i leczenia akromegalii. Autorzy stworzyli kryteria rozpoznania akromegalii, uwzględniające występowanie objawów, zmian w wyglądzie, zmian patologicznych oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i rezonansie magnetycznym. [47]

Tabela 1 Kryteria diagnostyczne akromegalii [47]

Kategoria	Główne cechy diagnostyczne	Dodatkowe cechy diagnostyczne
Objawy	Ból głowy Nietolerancja wysokiej temperatury Zmiana rozmiaru pierścionków i butów Zmiana wyglądu twarzy	Hipogonadyzm (impotencja, brak menstruacji) Zaburzenia wzroku Bezdech senny
Zmiany wyglądu	wydatne czoło Szeroki nos Wydatna żuchwa Utrata pola widzenia	Powiększone dłonie i stopy Znamiona skórne Wady zgryzu Zespół cieśni nadgarstka Przetłuszczająca się skóra
Zmiany patologiczne	Gruczolak przysadki wydzielający GH	Ocena odpowiedzi na leczenie SSA
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	Podwyższenie stężenia IGF-1 Najniższe stężenie GH >1,0µg/l*	Podwyższony poziom prolaktyny Przypadkowe stężenie GH <0,4µg/l prawidłowa wartość IGF-1 świadczą o niskim prawdopodobieństwie akromegalii
Nieprawidłowości w rezonansie magnetycznym	Wskazanie do MRI przysadki Makrogruczolak (często)	Mikrogruczolak (rzadko) Rozrost guza w kierunku tętnicy szyjnej

* Panel ekspertów sugeruje przyjęcie wartości >0,4 µg/l

W celu biochemicznego potwierdzenia akromegalii zaleca się oznaczenie: [47, 104, 15]:

- Stężenia GH w teście doustnego obciążenia glukozą (ang. *oral glucose tolerance test* – OGTT);
- Stężenia IGF-1.

Czynną akromegalię rozpoznaje się jeśli po wykonaniu powyższych badań można stwierdzić podwyższone stężenie IGF-1 (wg norm dla wieku i płci), a także brak zahamowania wydzielania GH poniżej 0,4µg/l w OGTT. [15]

Z powodu iż, najczęstszą przyczyną akromegalii jest gruczolak przysadki mózgowej wskazane jest wykonanie badania rezonansem magnetycznym (MRI). [15, 47]

Przeważnie rozpoznanie choroby następuje dopiero po 5-10 latach od pojawienia się pierwszych objawów. [15, 14] W obserwacyjnym badaniu *Zgliczyński 2007* stwierdzono, że średni okres od pojawienia się pierwszych objawów do rozpoznania choroby wynosił 8,8 lat. [105]

Rozpoznanie czynnej akromegalii opiera na stwierdzeniu objawów klinicznych, a także wykazaniu zwiększonego poziomu IGF-1 oraz GH. Ponadto, do diagnostyki wykorzystuje się badanie obrazowe rezonansem magnetycznym.

6.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Objawy kliniczne

Akromegalia powoduje rozwój charakterystycznych zmian w wyglądzie chorego, co ułatwia rozpoznanie. Obraz tej endokrynopatii należy do tzw. rozpoznań ulicznych w endokrynologii. [104] W następstwie hipersekcji somatotropiny dochodzi do rozrostu tkanek miękkich i trzewi, w konsekwencji czego obserwujemy powiększenie rąk, stóp, tkanek miękkich, obrzęki i powiększenie języka. [55]

Objawy akromegalii są zauważalne w wielu płaszczyznach. Tabela poniżej przedstawia najczęściej pojawiające się objawy akromegalii w podziale na poszczególne układy. [15]

Tabela 2 Objawy akromegalii [15]

Układ	Objawy
Objawy ogólne	Powiększenie: rąk, stóp, twarzoczaszki (nos, zuchwa, zatoki czołowe), języka Pogrubienie rysów twarzy Obrzmienie tkanek miękkich Powiększenie narządów wewnętrznych Przyrost masy ciała Wzmoczona potliwość Nadmierne owłosienie Zmiana barwy głosu
Układ krążenia	Nadciśnienie tętnicze Duszność, obrzęki (nie wydolność serca) Zaburzenia rytmu serca
Układ oddechowy	Obturacyjny bezdech w czasie snu, chrapanie Upośledzona drożność górnych dróg oddechowych
Układ hormonalny	Nietolerancja glukozy/cukrzyca Wole, zaburzenia czynności tarczycy Mlekozotok Możliwość guzów innych gruczołów (zespół MEN)
Układ pokarmowy	Zaparcia, możliwe wydłużenie i poszerzenie jelita grubego (megakolon) Bóle brzucha, krew w kale (polipy i uchyłki jelita grubego)
Układ moczowo-płciowy	Zaburzenia mięśniaczkowania Obniżenie libido Zaburzenia erekcji (hipogonadyzm) Kołka nerkowa (hiperkacluria, nadczynność przytarczyc – MEN)
Układ nerwowy	Bóle głowy Upośledzenie pola widzenia Parestezje, niedowłady (zespół cieśni nadgarstka)
Układ kostno-stawowy	Bóle i deformacje kości i stawów Ograniczona ruchomość stawów

Jak wynika z tabeli powyżej, akromegalia jest chorobą, której objawy widoczne są we wszystkich układach.

Powikłania

Akromegalia jest chorobą przewlekłą, która powoduje powikłania ogólnoustrojowe, wpływające na skrócenie i pogorszenie jakości życia. Z racji na późną diagnostykę tej choroby (ok. 5-10 lat od pojawienia się pierwszych objawów), już w momencie jej rozpoznania należy ocenić obecność i stopień zaawansowania powikłań i zaburzeń metabolicznych. [15]

Zaburzenia metabolizmu są powszechnym następstwem insulinooporności występującej w akromegalii. Szacuje się, że cukrzyca typu 2 pojawia się znacznie częściej u osób z akromegalią niż w populacji ogólnej. Między 19% a 56% pacjentów z akromegalią ma cukrzycę, a u 16-46% można spotkać się z upośledzoną tolerancją glukozy. [15]

Szczegółowa lista możliwych powikłań w akromegalii znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 3 Powikłania akromegalii [15]

Układ	Powikłania
Choroby układu krążenia	Nadciśnienie tętnicze Przerost serca Zaburzenia rytmu serca Wady zastawkowe serca

Układ	Powikłania
Choroby układu oddechowego	Niewydolność serca Choroba niedokrwienna serca Nagła śmierć sercowa Udar mózgu Obturacyjny bezdech podczas snu Obturacja górnych dróg oddechowych Rozstrzenie oskrzeli Rozędma płuc
Nowotwory	Złośliwe - jelita grubego, tarczycy, sutka i stercza Łagodne - guzy tarczycy, polipy i jelita grubego, mięśniaki macicy, łagodny rozrost stercza
Zaburzenia metaboliczne i hormonalne	Hiperinsulinemia Nietolerancja glukozy Cukrzyca Hiperlipidemia Hiperkalcuria Hipogonadyzm Hipertyreozą
Choroby układu kostno-stawowego	Zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze Obniżona gęstość mineralna kości (osteoporoza) Złamania kręgow
Choroby układu nerwowego	Zaburzenia pola widzenia Neuropatie Zespół cieśni nadgarstka

Rokowania

Wczesne rozpoznanie choroby, umożliwiła operacyjne usunięcie guza i wyleczenie, stwarzając jednocześnie szansę na przywrócenie oczekiwanej długości życia i poprawy jego jakości. Natomiast późna diagnostyka i brak leczenia sprzyja nasileniu się objawów klinicznych i rozwojowi powikłań, co jednocześnie prowadzi do pogorszenia jakości życia i zmniejsza szansę na całkowite wyleczenie. [15]

Rokowanie co do chirurgicznego wyleczenia akromegalii zależy od wielkości i lokalizacji guza i waha się od 50% do 80%, a przedoperacyjne zastosowanie analogów somatostatyny może zwiększyć skuteczność leczenia neurochirurgicznego. [43]

W akromegalii najczęściej dochodzi do zgonu spowodowanego powikłaniami ze strony: układu krążenia – 60%, układu oddechowego – 25%, oraz nowotworów – 15%. [15] Śmiertelność spowodowana chorobami układu krążenia, oddechowego i nowotworów jest 2-4 razy wyższa u pacjentów z akromegalią. Osoby z nieleczoną akromegalią mają krótszą przewidywaną długość życia – średnio o 10 lat, w porównaniu do populacji ogólnej. [43]

Akromegalia jest chorobą, której objawy zauważalne są we wszystkich układach ciała. Ponadto, jest też chorobą posiadającą szereg powikłań, które w głównej mierze związane są z późną diagnostyką. Powikłania ogólnoustrojowe wpływają na obniżenie jakości życia i skrócenie długości życia. Szacuje się, że średnio pacjenci zostają zdiagnozowani dopiero po 5-10 latach.

6.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

6.5.1 Epidemiologia

Odnaleziono systematyczny przegląd dotyczący epidemiologii akromegalii. W ramach przeglądu dokonano analizy niedawno opublikowanych danych epidemiologicznych z różnych obszarów geograficznych. [51] Całkowita chorobowość wynosi od 2,8 do 13,7 przypadków na 100 000 osób, a zapadalność wynosi od 0,2 do 1,1 przypadków na 100 000 na rok. [51] Według wytycznych AACE szacuje się, że chorobowość wynosi od 40 do 125 przypadków na milion, a zapadalność wynosi od 3 do 4 nowych przypadków na milion. [47]

Akromegalię stwierdza się ze zbliżoną częstotliwością u kobiet i mężczyzn, najczęściej u osób między 40. a 50. rokiem życia. [15]

Zapadalność (incidence)

Autorzy odnalezionego przeglądu systematycznego zidentyfikowali 10 badań oceniających zapadalność na akromegalię.

Tabela 4 Zapadalność na akromegalię [51]

ID badania	Zapadalność ogółem (na 100 000 osób)	Zapadalność mężczyźni (na 100 000 osób)	Zapadalność kobiety (na 100 000 osób)
Tjornstrand 2014	0,4	0,4	0,4
Agustsson 2015	NA	0,8	0,4
Hoskuldsdottir 2015	0,8	NA	NA
Raappana 2010	0,3	0,4	0,3
Dal 2016	0,4	NA	NA
Bex 2007	0,2	NA	NA
Mestron 2004	0,2	NA	NA
Grupetta 2013	0,3	0,2	0,4
Burton 2016	1,1	1,0	1,2
Kwon 2013	0,4	NA	NA

NA - nie analizowano

Według zebranych danych zapadalność ogółem wynosi od 0,2 do 1,1 przypadków na 100 000 osób. Wyniki w grupie kobiet były porównywane do grupy mężczyzn (K: 0,2-1,0; M: 0,3-1,2).

Chorobowość (prevalence)

W przeglądzie została uwzględniona również chorobowość. Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 5 Chorobowość w akromegalii [51]

ID badania	Chorobowość ogółem (na 100 000 osób)	Chorobowość mężczyźni (na 100 000 osób)	Chorobowość kobiety (na 100 000 osób)
<i>Fernandez 2010</i>	8,6	4,9	3,7
<i>Daly 2006</i>	12,5	8,3	4,2
<i>Tjornstrand 2014</i>	3,3	1,7	1,6
<i>Agustsson 2015</i>	13,7	9,0	4,7
<i>Haskuldsdottir 2015</i>	13,3	NA	NA
<i>Dal 2016</i>	8,5	NA	NA
<i>Bex 2007</i>	4,0	NA	NA
<i>Mestron 2004</i>	3,4	NA	NA
<i>Gruppetta 2013</i>	12,4	10,6	14,3
<i>Burton 2016</i>	7,8	7,7	7,7
<i>Kwon 2013</i>	2,8	1,3	1,5

NA - nie analizowano

Chorobowość ogółem wynosiła od 2,8 do 13,7 przypadków na 100 000 osób. Większość badań wskazuje na porównywalne wyniki chorobowości w grupie kobiet i mężczyzn. Tylko dwa badania wskazywały na prawie dwukrotnie wyższy wskaźnik chorobowości u mężczyzn, w porównaniu do kobiet. [51]

Śmiertelność

Badania wskazują, iż SMR (standaryzowany współczynnik śmiertelności) jest około dwukrotnie wyższy u osób z akromegalią niż w populacji ogólnej. Jednocześnie oczekiwana długość życia u osób z akromegalią jest o 10 lat krótsza niż w populacji ogólnej. [8]

6.5.2 Obciążenie chorobą

Akromegalia jest rzadką chorobą, stanowiącą nie tylko istotny problem zdrowotny, lecz także społeczno-ekonomiczny.

Perspektywa pacjenta

Akromegalia jest chorobą stygmatyzującą. Nadmierne wydzielanie GH powoduje widoczne zmiany w wyglądzie zewnętrznym chorych – powiększona twarz, ręce, nogi. [15] Widoczne zmiany budowy ciała są przyczyną niskiej samooceny chorych i ich problemów w kontaktach interpersonalnych. Pacjenci z akromegalią są zagrożeni wykluczeniem społecznym. Pacjenci częściej chorują na depresję oraz mają wyraźne zmiany nastroju. Jakość życia ulega istotnemu obniżeniu. [96]

O istotnym wpływie akromegalii na jakość życia świadczy również stworzenie skali oceniającej jakość życia osób z akromegalią. AcroQoL jest skalą składającą się z 22 pytań – 8 z zakresu sprawności fizycznej oraz

14 z zakresu sprawności psychicznej (załącznik 12.2). Im wyższy wynik w tej skali tym pacjent lepiej ocenia swoją jakość życia (min. 22 pkt., max. 110 pkt.). [9]

Prócz skali AcroQoL pacjent może ocenić nasilenie objawów akromegalii, za pomocą kwestionariusza *Sign and Symptoms Scores (SSS)*. Pacjent ocenia typowe objawy – opuchlizna tkanek miękkich, bóle stawów, bóle głowy, nadmierna potliwość, zmęczenie. Nasilenie objawów oceniane jest w skali od 0 do 8 (objawy silne, powodujące niezdolność do pracy). Maksymalny możliwy wynik do uzyskania to 40 punktów. W tej skali im wyższy wynik tym gorszy stan zdrowia pacjenta. [85] Skala SSS ocenia nasilenie objawów, co silnie związane jest z oceną jakości życia chorych. Ponadto, w badaniu *Rowles 2005* [85] udowodniono, że część skali AcroQoL odnosząca się do wymiaru fizycznego, jest skorelowana ze skalą SSS.

Kolejna zidentyfikowana skala to PASQ – *Patient Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire*. [19] Skala ta ocenia takie zmienne jak ból głowy, nadmierna potliwość, ból stawów, ogólne zmęczenie, opuchlizna tkanek miękkich, mrowienie kończyn. Kwestionariusz składa się z 6 pytań oceniających wyżej wymienione obszary (punktowane od 0 do 8). Dodatkowo zadaje się jedno pytanie odnoszące się do ogólnego stanu zdrowia, bazującego na poprzednich sześciu pytaniach, punktowane 0-10 punktów. Im wyższy wynik tym cięższe objawy choroby. Zmniejszenie wyniku wskazuje poprawę jakości życia. [63]

W związku ze znacznym wpływem akromegalii na jakość życia, należy uznać ocenę jakości życia jako istotny punkt końcowy w analizie klinicznej.

Perspektywa świadczeniodawcy

Akromegalia jest złożoną chorobą, związaną z szeroką listą powikłań wpływających istotnie na funkcjonowanie całego organizmu chorego.

Wprowadzenie skutecznego sposobu leczenia (normalizacja poziomu IGF-1) pozwoli na zmniejszenie ryzyka chorób układu krążenia i układu oddechowego. Badania wskazują, że wysokie poziomy IGF-1 są związane ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością z powodu chorób układu krążenia (ang. *cardiovascular diseases – CV*). [26, 12] Badanie *Berg 2010* wskazało na istotnie zwiększoną częstość występowania nadciśnienia tętniczego i cukrzycy u osób z akromegalią w porównaniu do grupy kontrolnej. [12]

U pacjentów z akromegalią dochodzi do przerostu serca, zastoinowej niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego, obturacyjnego bezdechu sennego czy zaburzeń rytmu serca. [89]

W związku z szeroką listą powikłań należy zwrócić na interdyscyplinarny charakter leczenia akromegalii. We wstępnym rozpoznaniu często bierze

udział lekarz rodzinny, który ma najczęstszy kontakt z chorym. Następnie pacjent trafia pod opiekę endokrynologa. W związku z powikłaniami pacjenci są również pod opieką kardiologa (nadciśnienie tętnicze, choroby układu krążenia), neurologa (ból głowy), okulisty (ocena pola widzenia), stomatologa (wysunięcie żuchwy, wypadanie zębów), laryngologa (przerost języka), ortopedy i reumatologa (ból kostno-stawowe) czy psychologa/psychiatry.

Udowodniony związek między akromegalią, a występowaniem innych schorzeń wiąże się z koniecznością wdrożenia wczesnego, często złożonego leczenia farmakologicznego, obciążonego wysokimi kosztami, a także zwiększonym korzystaniem z opieki medycznej.

Akromegalia stanowi duże obciążenie, nie tylko dla samego pacjenta, lecz także dla całego systemu opieki medycznej.

6.6 Aktualne postępowanie medyczne

6.6.1 Leczenie

Podstawowym celem leczenia akromegalii jest normalizacja wydzielania GH i IGF-1, co powoduje przywrócenie oczekiwanej długości życia i poprawę jego jakości. [15, 105] Celem drugorzędowym jest usunięcie lub zmniejszenie masy guza przysadki – głównej przyczyny akromegalii. [15] Osiągnięcie tych celów jest możliwe przy zastosowaniu leczenia operacyjnego, farmakologicznego lub radioterapii (najrzadsza metoda leczenia).

Leczenie operacyjne

Leczeniem z wyboru, prowadzącym do trwałego wyleczenia, jest operacyjne usunięcie guza. W przypadku dużych guzów, zalecane jest przedoperacyjne zastosowanie analogów somatostatyny, które prowadzi do zmniejszenia wielkości i zmiękczenia konsystencji guza, co zwiększa szansę na całkowite jego usunięcie. Skuteczność leczenia operacyjnego waha się od 50% do 80%. [105]

Leczenie farmakologiczne

W przypadku braku zgody pacjenta na postępowanie operacyjne lub w przypadku gdy istnieją przeciwwskazania do takiego leczenia należy rozpocząć farmakoterapię.

Analogi somatostatyny znajdują zastosowanie zarówno przed operacyjnym wycięciem guza, jak i po zabiegu, a także u pacjentów, u których nie można wykorzystać leczenia operacyjnego. Analogi somatostatyny normalizują wydzielanie GH (u 60-70% pacjentów), a także zmniejszają wielkość guza (u ok. 50% pacjentów). [15] W Polsce dostępne są dwa analogi somatostatyny

(SSA) – lanreotyd i oktreotyd. Leczenie SSA jest na ogół farmakoterapią pierwszego rzutu.

W przypadku nieskuteczności leczenia analogami somatostatyny należy do leczenia dołączyć agonistów dopaminy lub antagonistę receptora GH – pegwisomant, który u ponad 90% leczonych normalizuje stężenie IGF-1. [15]

Z grupy agonistów dopaminy należy wymienić – bromokryptynę i kabergolinę. Bromokryptyna normalizuje stężenie IGF-1 tylko u 10% chorych na akromegalię, a kabergolina u 40% pacjentów. Agoniści dopaminy mogą znaleźć zastosowanie w przypadku guzów mieszanych wydzielających GH i PRL (prolaktynę). [15]

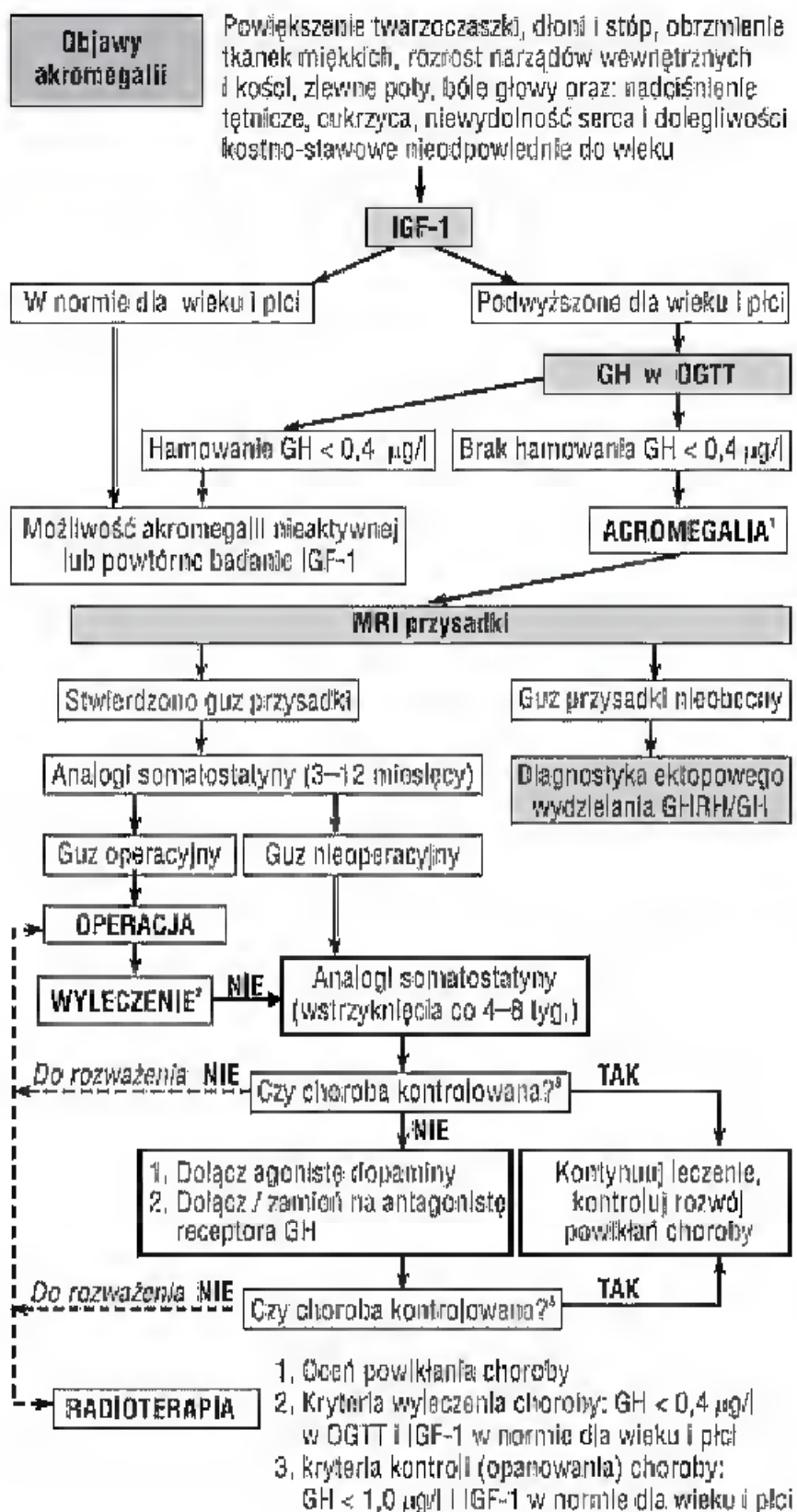
Antagonista receptora GH – pegwisomant, blokuje działanie GH w tkankach docelowych i u ponad 90% pacjentów normalizuje stężenie IGF-1, doprowadzając do poprawy klinicznej i wyrównania zaburzeń metabolicznych. Pegwisomant nie wpływa na zmniejszenie guza przysadki, dlatego w przypadku leczenia nim konieczna jest kontrola z wykorzystaniem MRI. [15]

Radioterapia

Dzięki dostępności do skutecznych leków i bardzo dobrym wynikom leczenia operacyjnego wskazania do radioterapii w akromegalii stały się kontrowersyjne. Radioterapia stanowi ostatnią możliwą formę leczenia. Należy jednak mieć na uwadze, że efekty radioterapii pojawiają się dopiero po kilku latach od zakończenia naświetlania. Ponadto, za ograniczeniem tej metody terapii przemawiają dane wskazujące na wzrost śmiertelności chorych z akromegalią, po przebytej radioterapii. [105]

Schemat postępowania w akromegalii

Poniżej zamieszczono schemat postępowania w akromegalii, według wytycznych Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, opublikowanych w 2014 roku. [15]



Rysunek 1 Algorytm diagnostyki i leczenia akromegalii [15]

Monitorowanie

Niezależnie od wybranego sposobu leczenia u pacjentów z akromegalią należy przeprowadzać ocenę skuteczności leczenia oraz przebiegu powikłań.

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego za kryterium wyleczenia uznaje się: prawidłowy poziom IGF-1 dla wieku i płci oraz stężenie GH < 0,4 µg/l w teście OGTT. W celu oceny skuteczności leczenia farmakologicznego również oznacza się te dwa wskaźniki biochemiczne. Aby uznać leczenie farmakologiczne za skuteczne poziom IGF-1 powinien być w normie odpowiedniej dla wieku i płci, a stężenie GH < 1,0 µg/l. [15]

Ponadto, prócz skuteczności leczenia u wszystkich chorych z akromegalią należy monitorować przebieg powikłań.

Tabela 6 Monitorowanie powikłań według PTE [15]

Bańanie	Częstość oceny
Ciśnienie krwi	Co 3-6 miesięcy, częściej przy zmianie leczenia hipotensyjnego
EKG	Co rok
EKG wysiłkowe	W przypadku objawów stenokardoidalnych
Echokardlografia	Co rok
Polisomnografia	Co rok
OGTT	W przypadku podejrzenia cukrzycy
Głukoza na czczo	Co 6-12 miesięcy
HbA1C	Co 6-12 miesięcy w przypadku cukrzycy
Lipidogram	Co rok
Ca; P	W przypadku objawów kamicy nerek
TSH, fT4	Co rok
PRL; testosteron (♂)	Co rok
PRL, LH, FSH, E2 (♀)	Co rok
Kolonoskopia	Co 2-3 lata
USG tarczycy	Co 1-2 lata
DEXA (w hipogonadyzmie)	Co 2-3 lata

PRL - prolaktyna, DEXA - dual-energy X-ray absorptiometry - badania densytometryczne, HbA1C - hemoglobina glikolowana, LH - hormon luteinizujący, FSH - hormon folikulotropowy; Ca - wapń, P - fosfor

Swoją propozycję monitorowania powikłań akromegalii opublikowało również ACG (*Acromegaly Consensus Group*). Nie ma szczególnych różnic między częstością wykonywania poszczególnych badań diagnostycznych oceniających

występowanie powikłań. Należy jednak zwrócić uwagę na propozycję oceny jakości życia wykonywaną co roku – według wytycznych ACG 2013. [59] Prócz oceny jakości życia wytyczne ACG zalecają również badanie snu skalą oceny senności *Epworth*. [59]

6.6.2 Wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dot. terapii stosowanych w akromegalii przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Odnaleziono 1 polskie wytyczne opracowane przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne w 2014 (PTE 2014). [15] Wśród zagranicznych znalazły się m.in. opracowane przez *Acromegaly Consensus Group 2009, 2013, 2014, 2014a* [58, 59, 37, 36], *American Association of Clinical Endocrinologists 2011 (AACE)* [47], *Endocrine Society Clinical Guidelines Subcommittee 2014* [48], *Italian Society for the study of Diabetes/Italian Endocrinological Society 2016 (SID/SIE)* [11], *French Pituitary Club, French Endocrinology Society (FPC&FEC) 2010* [20], a także wytyczne dla Ameryki Łacińskiej opracowane w 2010 [10] oraz wytyczne Hiszpańskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (2013). [30] Informacje dot. odnalezionych wytycznych klinicznych i pozycjonowania w nich pegwisomantu zamieszczono poniżej.

W tabelach zawierających polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne uwzględniono miejsce pegwisomantu w schemacie terapeutycznym:

- według ogólnego schematu postępowania – jako I rzut leczenia występuje operacja, II rzut leczenia to podanie SSA, III rzut leczenia oznacza podanie SSA + pegwisomantu (ew. IV rzut pegwisomant w monoterapii);
- postępowanie farmakologiczne – I rzut leczenia to podanie SSA, II rzut leczenia to podanie SSA + pegwisomantu, III rzut leczenia oznacza podanie pegwisomantu.

6.6.2.1 Wytyczne polskie

W tabeli poniżej przedstawiono wytyczne Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego z 2014 roku dot. leczenia akromegalii.

Tabela 7 Leczenie akromegalii - Wytyczne Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, 2014

Wytyczne	Kraj	Rok	Pegwisomant	Pozycja	Komentarz
Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne [15]	Polska	2014	✓	II/III rzut leczenia	W ramach przygotowania do zabiegu operacyjnego przewiduje się zastosowanie analogów somatostatyny. W przypadku niepowodzenia leczenia operacyjnego (lub braku możliwości przeprowadzenia operacji lub brak kontroli choroby) należy w dalszym ciągu

Wytyczne	Kraj	Rok	Pegwisomant	Pozycja	Komentarz
					podawać SSA w połączeniu z agonistą dopaminy lub antagonistą receptora GH (pegwisomant). W wybranych przypadkach pegwisomant można stosować w monoterapii.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego wskazują na możliwość stosowania pegwisomantu w monoterapii lub stosowanie pegwisomantu w połączeniu z analogami somatostatyny. Ponadto, wskazują, iż antagonistą receptora GH – pegwisomant u ponad 90% leczonych normalizuje stężenie IGF-1, prowadząc tym samym do poprawy klinicznej i wyrównania zaburzeń metabolicznych (m.in. zwiększając insulinowrażliwość poprawia metabolizm węglowodanów). [15]

Zidentyfikowano również polskie wytyczne dot. przygotowania pacjentów do leczenia operacyjnego w akromegalii z użyciem analogów somatostatyny. Opracowane w 2007 roku wytyczne nie odnoszą się w ogóle do stosowania pegwisomantu, gdyż dot. pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego usunięcia guza. [14]

6.6.2.2 Wytyczne zagraniczne

W procesie identyfikacji aktualnych (ostatnie 10 lat) wytycznych zagranicznych przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Ponadto, dokonano przeglądu stron zagranicznych towarzystw np. *The Endocrine Society* [32], *The American Association of Clinical Endocrinologist* [97]. Dodatkowo, listę odnalezionych wytycznych zwalidowano z danymi zamieszczonymi w publikacji *Kasuki 2016* [46], oceniającej przydatność wytycznych klinicznych opartych na dowodach naukowych w akromegalii. Nie uwzględniono wytycznych opracowanych przez Brazylijskie i Chorwackie Towarzystwa Endokrynologiczne (ze względu na język publikacji). Poziom dowodów i stopień rekomendacji zamieszczono w załączniku 12.1.

Tabela 8 Uwzględnienie pozycji pegwisomantu w zagranicznych wytycznych klinicznych leczenia akromegalii

Wytyczne	Kraj	Rok	Komentarz
<i>Acromegaly Consensus Group - ACG</i> [58]	USA	2009	Jako leczenie pierwszego rzutu wskazane jest operacyjne wycięcie guza (stopień rekomendacji: SR (<i>strong recommendation</i>)). W leczeniu farmakologicznym pierwszym rzutem jest podanie analogów somatostatyny. Stosowane są w przypadku niepowodzenia leczenia chirurgicznego – (oraz w ramach przygotowania do tego zabiegu) (stopień rekomendacji - SR). Drugim rzutem leczenia farmakologicznego jest dodanie pegwisomantu do SSA (istnieje też możliwość podania pegwisomantu w monoterapii) – także leczenie stosowane jest u pacjentów, którzy nie uzyskali poprawy IGF-1 przy stosowaniu

Wytyczne	Kraj	Rok	Komentarz
			SSA (stopień rekomendacji-DR).
<i>French Pituitary Club, French Endocrinology Society – FPC & FES [20]</i>	Francja	2009	<p>Analogi somatostatyny stosowane są jako pierwsza linia leczenia u pacjentów, którzy nie mogli być poddani operacyjnemu usunięciu guza lub jako druga linia leczenia – po operacyjnym usunięciu guza.</p> <p>Druga (trzecia) linia leczenia obejmuje dodanie antagonistów dopaminy do SSA.</p> <p>W przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia należy podać pegwisolant (jako III lub IV linia leczenia) – w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie chirurgiczne lub radioterapię lub w przypadku braku odpowiedzi lub nietolerancji na SSA (należy stosować w monoterapii, zastępując SSA lub w połączeniu z SSA w przypadku zespołu nowotworowego).</p>
<i>Rekomendacje Panelu Ekspertów – Leczenie akromegalii w Ameryce Łacińskiej [10]</i>	Ameryka Łacińska	2010	<p>Podawanie analogów somatostatyny jest pierwszym rzutem leczenia i alternatywą dla zabiegu chirurgicznego dla pacjentów, u których nie można przeprowadzić operacyjnego usunięcia guza.</p> <p>U pacjentów, którzy otrzymali optymalne dawki analogów somatostatyny (i/lub poddani byli leczeniu operacyjnemu), a mimo to nie uzyskali odpowiednio bezpiecznego poziomu GH (lub normalizacji stężenia IGF-1) należy dodać do SSA kabergolinę. W przypadku dalszego braku kontroli choroby należy rozważyć podanie PEG.</p>
<i>Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologii Klinicznej (AAEE 2011) [47]</i>	USA	2011	<p>Podstawową formą leczenia jest zabieg operacyjnego wycięcia guza. (B2)</p> <p>U większości pacjentów farmakoterapia jest stosowana jako leczenie wspomagające pomimo interwencji chirurgicznej (B2).</p> <p>Podawanie analogów somatostatyny (SSA), zalecane jest u pacjentów, którzy nie mogli być poddani operacyjnemu usunięciu guza (B3) a także jako przygotowanie do zabiegu chirurgicznego (C4, B2).</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie SSA, należy do nich dodać agonistów dopaminy (kabergolina) (B3, C3).</p> <p>Jeśli po podaniu SSA+DA wystąpiła częściowa poprawa należy rozważyć dodanie pegwisolantu do SSA (B3). W przypadku braku odpowiedzi na leczenie SSA+DA należy podać pegwisolant w monoterapii (A2).</p> <p>Leczenie farmakologiczne obejmuje:</p> <p>I rzut - SSA;</p> <p>II rzut - SSA + DA;</p> <p>III rzut - pegwisolant + SSA lub pegwisolant w monoterapii.</p>
<i>Grupa Neuroendokrynologii – Hiszpańskie Towarzystwo Endokrynologii i Odżywiania [30]</i>	Hiszpania	2013	<p>Chirurgiczne usunięcie guza jest najczęściej pierwszą linią leczenia (A). Część badań wskazuje, iż podawanie SSA przed zabiegiem operacyjnym poprawia stan pacjentów (C).</p> <p>Wskazywane są trzy klasy leków używanych w akromegalii: SSA, DA oraz pegwisolant (A).</p> <p>Leki te stosowane są u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego lub efekty uzyskane podczas zabiegu są niewystarczające.</p> <p>W przypadku nie uzyskania oczekiwanych efektów należy zmienić lek lub zastosować kombinacje leków.</p> <p>Pegwisolant stosuje się w przypadku niepowodzenia leczenia SSA lub gdy SSA nie mogą być stosowane ze względu na działania niepożądane.</p>
<i>Acromegaly Consensus Group</i>	USA	2014	Pierwsza linia leczenia obejmuje najczęściej chirurgiczne

Wytyczne	Kraj	Rok	Komentarz
[37]			<p>wycięcie guza. (SR – <i>strong recommendation</i>)</p> <p>Pierwszą linią leczenia farmakologicznego jest podawanie SSA (można rozważyć również agonistę dopaminy (DA) – kabergolinę) (SR – <i>strong recommendation</i>)</p> <p>Leczenie pegwisomantem obejmuje podanie go w II rzucie leczenia farmakologicznego u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie lub całkowitym brakiem leczenia (SSA).</p> <p><u>Częściowa odpowiedź na leczenie:</u></p> <p>II rzut obejmuje; SSA + pegwisomant, w przypadku dalszego braku odpowiedzi na leczenie należy kontynuować leczenie, zwiększając dawkę pegwisomantu i/lub podać pegwisomant z agonistą dopaminy. (DR - <i>Discretionary recommendations</i>)</p> <p><u>Całkowity brak odpowiedzi na leczenie:</u></p> <p>Pegwisomant w monoterapii, w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie -> zmniejszenie dawki pegwisomantu i/lub zwiększenie odstępu (czasowego) między dawkami. (SR-<i>strong recommendation</i>)</p>
Acromegaly Consensus Group/Włoskie Towarzystwo Endokrynologiczne [36]	Włochy	2014	<p>Wytyczne odnoszą się wyłącznie do stosowania pegwisomantu w akromegalii.</p> <p>Wskazaniem do leczenia farmakologicznego I i II rzutu (po zabiegu) może być również pegwisomant. Najczęściej w I rzucie stosuje się SSA, jednak u pacjentów, u których leczenie SSA nie powiodło się należy podać pegwisomant (II rzut leczenia).</p> <p>Wskazaniem do stosowania pegwisomantu po zabiegu w I rzucie leczenia farmakologicznego są pacjenci ze słabo kontrolowaną cukrzycą, u których leczenie SSA może potencjalnie pogorszyć metabolizm glukozy.</p> <p>Wskazaniem do jego stosowania jest niewłaściwa odpowiedź na adenomektomię przysadki lub radioterapię lub u osób nietolerujących lub odpornych na SSA.</p>
Endocrine Society Clinical Guidelines Subcommittee (CGS) [48]	Międzynarodowe	2014	<p>Pierwszym etapem leczenia jest operacyjne wycięcie guza. Pegwisomant w połączeniu z SSA zalecany jest w początkowej terapii uzupełniającej u pacjentów ze znaczącą chorobą, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami (nadmiar GH i brak zmniejszenia guza).</p> <p>Zaleca się dodanie (do SSA) pegwisomantu lub kabergolinę u pacjentów z niewłaściwą odpowiedzią na SSA.</p>
Włoskie Towarzystwo Diabetologiczne/Włoskie Towarzystwo Endokrynologiczne [11]	Włochy	2016	<p>Podstawową formą leczenia akromegalii jest operacyjne wycięcie guza. Terapia farmakologiczna pełni rolę uzupełniającą przed zabiegiem. Pegwisomant należy stosować u pacjentów opornych na inne formy leczenia.</p>

SSA – analogi somatostatyny, adenomektomia – wycięcie guza, GH – *growth hormone*; DA – agonści dopaminy

6.6.2.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych

Głównym celem w leczeniu akromegalii jest: kontrola poziomu GH i IGF-1, zmniejszenie masy guza, poprawa objawów choroby. Podstawową formą leczenia jest operacja. Stosowanie leków wykorzystywane jest w leczeniu dużych guzów lub przy niepowodzeniu zabiegów operacyjnych. [11] Wytyczne

zgodnie wskazują na stosowanie pegwisomantu w II (lub III) linii leczenia farmakologicznego akromegalii. Pegwisomant najczęściej podawany jest u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie SSA (lub którym nie należy podawać SSA). Lek może być stosowany w monoterapii lub w połączeniu z antagonistami somatostatyny. Rekomendacje wskazują na działanie normalizujące stężenie IGF-1. Mimo, iż pegwisomant nie zmniejsza wielkości guza to znajduje zastosowanie w leczeniu akromegalii.

Jedynie wytyczne opublikowane w 2014 przez CGS (*Endocrine Society Clinical Guidelines Subcommittee*) wskazują na możliwość zastosowania pegwisomantu w skojarzeniu z SSA w terapii początkowej u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami choroby (nadmiar hormonu wzrostu, brak redukcji guza). [48] Wytyczne CGS wskazują również na możliwość wykorzystania pegwisomantu w II rzucie leczenia farmakologicznego. W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem SSA należy dodać do niego pegwisomant. [48]

Powyżej uwzględnione zostały również wytyczne opracowane przy współpracy dwóch Włoskich Towarzystw: Diabetologicznego i Endokrynologicznego dot. leczenia hiperglikemii w zespole Cushinga oraz akromegalii. Z racji na silne powiązania biologiczne pomiędzy tymi jednostkami chorobowymi towarzystwa zdecydowały się na stworzenie wytycznych. [11] Wytyczne wymieniają sposoby leczenia akromegalii i wpływu tego leczenia na hiperglikemię.

Dodatkowo, zidentyfikowano wytyczne/rekomendacje, które zostały uwzględnione w Raportach AOTMIT:

- 1) Somavert® (pegwisomant) w leczeniu akromegalii – Raport ws. Oceny świadczenia opieki zdrowotnej - Warszawa, styczeń 2011 [93];
- 2) Pegwisomant w rozpoznaniach ICD-10: D35.0¹ i D44.3² - Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013, Warszawa, grudzień 2013 [72];
- 3) Pegwisomant we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D35.2 (nowotwór niezłośliwy (przysadka)) – Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, Warszawa, marzec 2014. [73]

Akromegalia jest spowodowana nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu przez hormonalnie czynnego gruczolaka komórek kwasochłonnych przedniego płata przysadki mózgowej – więc informacji dot. akromegalii można również szukać w wytycznych leczenia guzów przysadki. Australijskie wytyczne w tym zakresie wskazują, iż głównym sposobem leczenia jest operacyjne wycięcie guza. Tutaj również wymienia się pegwisomant jako substancję normalizującą

¹ D35.0 – Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)

² D44.3 – Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)

IGF-1 u ponad 90% pacjentów z akromegalią. Wskazuje się na stosowanie go u pacjentów, którym nie pomogło leczenie operacyjne i którzy są oporni na leczenie analogami somatostatyny. Autorzy wytycznych wskazują, że lek nie jest łatwo dostępny w Australii. [54] Raporty AOTMIT powołują się również na wytyczne Francuskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, które wskazują pegwisomant w III lub IV rzucie leczenia akromegalii, w przypadku braku właściwej odpowiedzi na leczenie operacyjne lub radioterapię lub oporność i/lub nietolerancję analogów somatostatyny. Są to kolejne wytyczne wskazujące na możliwość stosowania pegwisomantu zarówno w monoterapii (zastąpienie SSA), jak i w skojarzeniu z SSA. [20] Publikacja *Vasilev 2010* [103], która jest pracą poglądową dot. leczenia akromegalii pozycjonuje pegwisomant jako lek wskazany w przypadku, gdy inne sposoby leczenia nie prowadzą do osiągnięcia normalizacji IGF-1. Lek może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z SSA (równie skuteczne co monoterapia przy większej opłacalności kosztowej ze względu na niższą dawkę potrzebną do osiągnięcia oczekiwanego poziomu IGF-1). [103] W raportach AOTMIT powoływano się również na opinię *Newcastle Regional Drug and Therapeutics Centre* (styczeń 2006) wskazującą pegwisomant jako lek III rzutu stosowany u pacjentów z akromegalią, nie odpowiadających na leczenie chirurgiczne, radioterapie i inne leczenie farmakologiczne. [73] Ponadto, odnaleziono dokumenty: *NHS Worcestershire 2013* [98], *NHS England 2016* [28] oraz *Buckinghamshire (Thames Valley Priorities Committees) 2005* [71], które zgodnie wskazują na stosowanie pegwisomantu w III rzucie leczenia (*NHS Worcestershire 2013* wskazuje na stosowanie w III lub IV rzucie).

Wytyczne wskazują również na istnienie nowego leku stosowanego w akromegalii – pasyreotydu – jednak nie zawarto w nich rekomendacji dotyczących stosowania pasyreotydu u pacjentów z akromegalią. [20, 58, 48]

Wytyczne zgodnie wskazują na stosowanie pegwisomantu w leczeniu akromegalii. Uznaje się, że lek należy stosować w II linii leczenia farmakologicznego (podstawową formą leczenia jest operacyjne wycięcie guza – przed farmakoterapią). Pegwisomant jest lekiem silnie normalizującym poziom IGF-1 – wykazuje ponad 90% skuteczność w obniżaniu IGF-1.

6.6.3 Zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie refundowanych w Polsce w akromegalii

W oparciu o obowiązujący wykaz leków refundowanych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r.) [67] analogi somatostatyny (SSA) są refundowane w Polsce we wskazaniu akromegalia. Są to zgodnie

z wytycznymi PTE [15] preparaty zawierające substancję *Lanreotidum* (79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu) oraz *Octreotidum* (79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotydy). [67] Na obowiązującym wykazie leków refundowanych [67] znajduje się również wymieniany przez PTE agonista dopaminy – bromokryptyna (produkty *Bromergon*[®], *Bromocorn*[®]) w ramach grupy 62.0, Leki ginekologiczne - inhibitory wydzielania prolaktyny – bromokryptyna – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Zgodnie z ChPL produktów (*Bromergon*[®]³, tabletki 2,5mg oraz *Bromocorn*[®]⁴, tabletki, 2,5 mg) akromegalia jest jednym z zarejestrowanych wskazań.

W oparciu o obowiązujący wykaz leków refundowanych preparaty zawierające substancję *Lanreotidum* oraz *Octreotidum* są umieszczone również w katalogu chemioterapii.

Tabela 9 Leki refundowane w Polsce we wskazanlu akromegalia [67]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość llim. fin. [PLN]	Poziom odpłatność I	WDŚ [PLN]
Grupa limitowa 79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - Inhibitory hormonu wzrostu							
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	6 021,54	6 322,62	6 430,15	6 430,15	ryczałt	4,27
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	4 546,80	4 774,14	4 861,91	4 822,61	ryczałt	42,50
Grupa limitowa 79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - Inhibitory hormonu wzrostu - oktreotydy							
Octreotidum	Sandostatín, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml, 5 amp po 1 ml	32,4	34,02	44,19	44,19	Ryzałt	3,2
	Sandostatín, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml, 5 amp po 1 ml	43,2	45,36	59,53	59,53	Ryzałt	3,2

³ http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Bromergon_tab.pdf

⁴ http://leki.urpl.gov.pl/files/bromocorn_tabl_2_5mg.pdf

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość lim. fin. [PLN]	Poziom odpłatności	WDŚ [PLN]
	Sandostatín LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	6 480	6 804	6 917,55	6 917,55	Ryczałt	4,57
	Sandostatín LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	4 320	4 536	4 621,2	4 611,7	Ryczałt	12,7
	Sandostatín LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	2 160	2 268	2 324,85	2 305,85	Ryczałt	22,20
62.0. Leki ginekologiczne -inhibitory wydzielania prolaktyny - bromokryptyna							
Bromocriptinum	Bromergon, tabl., 2,5 mg, 30 szt.	13,99	14,69	19,13	19,13	ryczałt	3,2
	Bromocorn, tabl., 2,5 mg, 30 szt.	12,2	12,81	17,25	17,25	ryczałt	3,2
Grupa 1026.0, analogi somatostatyny (SSA)							
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 amp.-strz. po 0,5ml	2 676,67	2 810,5	2 810,5	C.37.a.; C.37.b	bezpłatny	0
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	3 568,54	3 746,97	3 746,97	C.37.a.; C.37.b	bezpłatny	0
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	4 460,40	4 683,42	4 683,42	C.37.a.; C.37.b	bezpłatny	0
	Somatuline PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 611,36	1 691,93	1 691,93	C.37. a.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatín, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	32,4	34,02	34,02	C.45.a.	bezpłatny	0
	Sandostatín, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	43,2	45,36	45,36	C.45.a.	bezpłatny	0
	Sandostatín LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	5 241,24	5 503,3	5 503,3	C.45.a.; C.45.b.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość lim. fin. [PLN]	Poziom odpłatności	WDS [PLN]
	Sandostatín LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	3 736,8	3 923,64	3 923,64	C.45.a.; C.45.b.	bezpłatny	0
	Sandostatín LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	2 160,00	2 268,00	2 268,00	C.45.a.; C.45.b.	bezpłatny	0

WDS – wielkość dopłaty świadczeniobiorcy

6.7 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Somavert® (pegwisomant, 10/15 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach programu lekowego. [76]

Populację docelową stanowią osoby ≥ 18 roku życia z akromegalią.

Wybór populacji docelowej był determinowany wskazaniami rejestracyjnymi dla produktu Somavert®, wytycznymi klinicznymi (polskimi oraz zagranicznymi) oraz proponowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego. [76]

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym zamieszczonym w ChPL, produkt Somavert® wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja 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. [25]

Według wytycznych podstawową formą leczenia jest operacyjne usunięcie guza, a leczenie farmakologiczne najczęściej stosowane jest w leczeniu dużych guzów lub przy niepowodzeniu zabiegów operacyjnych. Wytyczne zgodnie wskazują na stosowanie pegwisomantu w II (lub III) linii leczenia farmakologicznego akromegalii. Zgodnie z wytycznymi pegwisomant podawany jest u pacjentów, u których operacyjne wycięcie guza nie przyniosło oczekiwanych efektów (lub u których leczenie takie nie było wskazane) i którzy nie odpowiedzieli na leczenie SSA (lub którym nie należy podawać SSA). [10, 11, 15, 20, 36, 37, 47, 48, 58, 59]

Ponadto, w celu dokładnego wyznaczenia i określenia populacji docelowej posłużono się kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego. [76]

Zgodnie z założeniami proponowanego programu lekowego do leczenia pegwisomantem powinni zostać włączeni pacjenci [76]:

1. dorośli chorzy, wiek co najmniej 18 lat; akromegalia rozpoznana na podstawie powszechnie przyjętych kryteriów klinicznych i biochemicznych (IGF-1 powyżej górnej granicy normy dla płci i wieku oraz brak zahamowania wydzielania GH poniżej 1,0 $\mu\text{g/l}$ (ng/ml) w doustnym teście obciążenia glukozą (ang. *oral glucose tolerance test, OGTT*)
2. pacjenci, u których leczenie operacyjne (zabieg neurochirurgiczny usunięcia guza somatotropowego przysadki) i (lub) radioterapia były niewystarczające i którzy nie osiągnęli biochemicznej kontroli (normalizacji IGF-1, GH) akromegalii po przynajmniej 6-ciu 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 lub nie tolerowali oni takiej terapii

3. pacjenci, którzy zostali zdyskwalifikowani z ponownego leczenia operacyjnego i (lub) radioterapii lub nie wyrazili zgody na proponowane leczenie (analog somatostatyny, leczenie operacyjne, radioterapia);
4. kwalifikacja do leczenia pegwisomantem wymaga spełnienia warunków 1, 2, 3, 4 łącznie.

Program lekowy umożliwi dokładne określenie populacji, która może osiągnąć największą korzyść ze stosowania pegwisomantu oraz ograniczy możliwość jego nadużywania.

Powyższe wskazanie jest zgodne z rekomendacjami zarówno polskich i zagranicznych towarzystw endokrynologicznych opracowujących wytyczne leczenia akromegalii.

Biorąc pod uwagę powyższe, preparat zawierający pegwisomant powinien być stosowany w populacji dorosłych pacjentów z rozpoznaną akromegalia, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których leczenie „dostępnymi” analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

6.7.1 Dane epidemiologiczne

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania akromegalii są mocno zróżnicowane. W Polsce brak jest kompleksowych badań epidemiologicznych (brak aktualnych danych dotyczących chorobowości oraz zapadalności). Jednakże liczba chorych z akromegalia w Polsce jest szacowana na ok. 2000 osób (Zgliczyński 2008 [105], Jarzab 2010 [45]). W opracowaniu Świlczyński 2016 [90] podano oszacowania liczby pacjentów z akromegalia w Polsce w 2015 roku na poziomie 2 390 osób. Są to szacowania na podstawie sprawozdawczości NFZ z realizacji świadczeń w ramach terapii akromegalii. Akromegalia to rzadka, ale bardzo charakterystyczna choroba. Klinicyści polscy podają, że w Polsce, co roku rozpoznawanych jest około 200 nowych przypadków akromegalii, natomiast w sumie w naszym kraju na tę chorobę cierpi aktualnie ok. 2,5 tys. osób.

W celu potwierdzenia wstępnych oszacowań populacji w Polsce przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w bazie *Medline* przez *PubMed* (szczegóły załącznik 12.2 BIA). Kryteria włączenia publikacji zestawiono poniżej.

Tabela 10 Kryteria włączenia publikacji dotyczących epidemiologii akromegalii

Parametr	Kryteria	Komentarz
Populacja	Pacjenci z akromegalią.	-
Kraj	W pierwszej kolejności poszukiwano danych polskich. Jeśli wiarygodne dane nie zostaną zidentyfikowane, selekcja dotyczyć będzie innych krajów.	-
Czas zbierania danych	Bez ograniczeń	-
Punkty końcowe	Chorobowość (preferowana), zapadalność, śmiertelność.	-
Metodologia badania - populacja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dane zbierane w populacji ogólnej. ▪ Dane zbierane w populacji pacjentów korzystających z porady endokrynologa. ▪ Dane zbierane w populacji pacjentów z akromegalią. 	Preferowane przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd badań epidemiologicznych akromegalii *Lavrentaki 2017* [51]. W ramach przeglądu dokonano analizy niedawno opublikowanych danych epidemiologicznych z różnych obszarów geograficznych.

Całkowita chorobowość wynosi od 2,8 do 13,7 przypadków na 100 000 osób, a zapadalność wynosi od 0,2 do 1,1 przypadków na 100 000 na rok.

W tabeli poniżej zestawiono badania włączone do przeglądu *Lavrentaki 2017* wraz z danymi o chorobowości na akromegalię z poszczególnych publikacji.

Tabela 11 Chorobowość w akromegalii [51]

ID badania	Chorobowość ogółem (na 100 000 osób)	Chorobowość mężczyźni (na 100 000 osób)	Chorobowość kobiety (na 100 000 osób)
<i>Fernandez 2010</i>	8,6	4,9	3,7
<i>Daly 2006</i>	12,5	8,3	4,2
<i>Tjornstrand 2014</i>	3,3	1,7	1,6
<i>Agustsson 2015</i>	13,7	9,0	4,7
<i>Hoskuldsdottir 2015</i>	13,3	NA	NA
<i>Daí 2016</i>	8,5	NA	NA
<i>Bex 2007</i>	4,0	NA	NA
<i>Mestron 2004</i>	3,4	NA	NA
<i>Gruppetta 2013</i>	12,4	10,6	14,3
<i>Burton 2016</i>	7,8	7,7	7,7
<i>Kwon 2013</i>	2,8	1,3	1,5

NA – nie analizowano

Chorobowość oszacowano jako średnią z 10 badań epidemiologicznych włączonych do przeglądu *Levrentaki 2017* (szczegóły znajdują się w Rozdziale 6.5.1). Tak skalkulowana chorobowość na akromegalię wyniosła 8,2 na 100 000, co po przełożeniu na populację Polski w 2017 roku daje 2 587

pacjentów. Wartość ta jest w zupełności zgodna z powyższymi wstępnymi oszacowaniami zaczerpniętymi z publikacji polskich.

Badania wskazują, iż SMR (standaryzowany współczynnik śmiertelności) jest około dwukrotnie wyższy u osób z akromegalią niż w populacji ogólnej. Jednocześnie oczekiwana długość życia u osób z akromegalią jest o 10 lat krótsza niż w populacji ogólnej. [8]

Zgodnie ze wskazaniem leku Somavert® może on być stosowany u pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których, odpowiednio leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii. Oszacowanie populacji docelowej dla programu lekowego przeprowadzono kilkietapowo ograniczając populację całkowitą pacjentów z akromegalią do subpopulacji przy założeniu kolejnych linii leczenia i odnalezionych w literaturze danych na temat ich skuteczności.

Przyjęto, że pierwszą linię leczenia akromegalii stanowi zabieg chirurgiczny. Jeśli chodzi o radioterapię, wykonuje się ją albo, jako uzupełnienie zabiegu operacyjnego lub bez zabiegu operacyjnego w 1 linii leczenia, albo też, jako leczenie ostatniej linii. W Polsce w niektórych przypadkach stosuje się radioterapię w pierwszej linii leczenia (bez uprzedniej operacji) – u 1,54% pacjentów z akromegalią [16]. W obliczeniach przyjęto ten pierwszy wariant (radioterapia stosowana w 1 linii leczenia albo, jako uzupełnienie leczenia operacyjnego), ponieważ zgodnie ze wskazaniami dla leku Somavert®, chorzy, którzy go otrzymują powinni mieć podjęte próby uzyskania kontroli choroby metodami chirurgicznymi bez lub w połączeniu z radioterapią. Następnym krokiem ograniczającym populację docelową jest ocena odpowiedzi na leczenie analogami somatostatyny. Oktreotyd i lanreotyd stosowane są w zasadzie na każdym etapie leczenia akromegalii – jako leczenie przed zabiegiem operacyjnym celem zmniejszenia wielkości guza oraz jako leczenie uzupełniające po nieskutecznym zabiegu zwykle w formie długo działającej i/lub w skojarzeniu z innymi lekami. W obliczeniach przyjęto, zatem ogólną skuteczność tych leków w przypadku ich przewlekłego stosowania, tym bardziej, że ich skuteczność wydaje się nie zależeć od kolejności ich zastosowania (Ayuk 2004 [8]). Dalej przedstawiono wyniki wyszukiwania odsetków stosowania operacji, odpowiedzi na operację oraz SSA (poszczególne etapy leczenia), odnalezione w ramach przeglądu bazy Medline oraz przeglądu z wykorzystaniem wyszukiwarek internetowych.

Dla danych dotyczących częstości stosowania poszczególnych technologii medycznych, mając na celu zapewnienie wysokiej wiarygodności zewnętrznej w pierwszej kolejności poszukiwano danych polskich. W bazie Pubmed zastosowano czułą strategię z zastosowaniem słów kluczowych wyłącznie dla akromegalii oraz kraju. Dodatkowo wykonano „internet search”. Jeśli polskie

dane nie zostały zidentyfikowane strategię wyszukiwania rozszerzano o dane dla innych krajów z naciskiem na kraje europejskie.

Dla danych dotyczących skuteczności stosowania poszczególnych technologii medycznych nadrzędnym kryterium wyboru była wiarygodność wewnętrzna dowodów naukowych. A zatem w pierwszej kolejności wyszukiwano przeglądów systematycznych. Jedynie dla oceny skuteczności operacji poszukiwano w pierwszej kolejności danych polskich (umiejętności chirurga, doświadczenie ma istotne znaczenie w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania sukcesu terapeutycznego). Operacja chirurgiczna jest preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z akromegalią. Częstość jej stosowania różni się jednak pomiędzy krajami, na co wpływ ma dostęp do wykwalifikowanych chirurgów czy podejście pacjentów do operacji (rezygnacja pacjenta jest częstym powodem rezygnacji z zabiegu). W Belgii operacja jest przeprowadzana u 68%, natomiast we Włoszech, Hiszpanii czy Finlandii odsetek ten wynosi odpowiednio 80%, 83,6% oraz 86,8%. [5, 13, 49, 88]

Kluczowe jest, zatem uwzględnienie w kalkulacjach populacji docelowej danych polskich. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie dzięki zastosowanej operacji zależy: od przyjętych kryteriów remisji, wielkości guza czy jego inwazyjności. Jednak to doświadczenie zespołu chirurgicznego jest kluczową determinantą w osiągnięciu sukcesu terapeutycznego. [48] Z tego względu do kalkulacji populacji docelowej w pierwszej kolejności poszukiwano polskich danych dotyczących skuteczności operacji.

Szczegółowe kryteria wyboru parametrów zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12 Kryteria włączenia

Parametr	Kryteria	Komentarz
Odsetek pacjentów z akromegalią, u których zastosowano operację		
Populacja	Pacjenci z akromegalią.	
Kraj	W pierwszej kolejności poszukiwano danych polskich.	Jeśli dane nie zostaną zidentyfikowane, selekcja dotyczyć będzie krajów europejskich.
Punkty końcowe	Odsetek pacjentów, u których zastosowano procedurę operacyjną.	
Metodologia badania	Preferowane dowody o najwyższej wiarygodności czyli przeglądy systematyczne.	Nadrzędnym kryterium wyboru jest jednak kraj pochodzenia danych (Polska). Jeśli te nie zostaną zidentyfikowane poszukiwane będą dane z innych krajów. W tym przypadku w pierwszej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych, jeśli nie zostaną zidentyfikowane to do analizy zostaną włączone pojedyncze badania/publikacje.

Parametr	Kryteria	Komentarz
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na operację		
Populacja	Pacjenci z akromegalią.	-
Kraj	W pierwszej kolejności poszukiwano danych polskich.	Jeśli dane nie zostaną zidentyfikowane, selekcja dotyczyć będzie krajów europejskich.
Punkty końcowe	Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano sukces terapeutyczny.	-
Metodologia badania	Preferowane dowody o najwyższej wiarygodności czyli przeglądy systematyczne.	Nadrzędnym kryterium wyboru jest jednak kraj pochodzenia danych (polska). Jeśli te nie zostaną zidentyfikowane poszukiwane będą dane z innych krajów. W tym przypadku w pierwszej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych, jeśli nie zostaną zidentyfikowane to do analizy zostaną włączone pojedyncze badania/publikacje.
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na SSA (IGF-1)		
Populacja	Pacjenci z akromegalią.	-
Kraj	Brak restrykcji.	-
Punkty końcowe	Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano sukces terapeutyczny.	-
Metodologia badania	Preferowane dowody o najwyższej wiarygodności czyli przeglądy systematyczne.	W tym przypadku w pierwszej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych, jeśli nie zostaną zidentyfikowane to do analizy zostaną włączone pojedyncze badania/publikacje.
Odsetek pacjentów stosujących radioterapię		
Populacja	Pacjenci z akromegalią	-
Kraj	W pierwszej kolejności poszukiwano danych polskich.	Jeśli dane nie zostaną zidentyfikowane, selekcja dotyczyć będzie krajów europejskich
Punkty końcowe	Odsetek pacjentów, u których zastosowano radioterapię	Poszukiwano odsetka pacjentów, u których zastosowano radioterapię zamiast zabiegu operacyjnego
Metodologia badania	Preferowane dowody o najwyższej wiarygodności czyli przeglądy systematyczne.	Nadrzędnym kryterium wyboru jest jednak kraj pochodzenia danych (polska). Jeśli te nie zostaną zidentyfikowane poszukiwane będą dane z innych krajów. W tym przypadku w pierwszej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych, jeśli nie zostaną zidentyfikowane to do analizy zostaną włączone pojedyncze badania/publikacje.
Odsetek pacjentów, u których odnotowano odpowiedź po zastosowaniu radioterapii		
Populacja	Pacjenci z akromegalią.	-

Parametr	Kryteria	Komentarz
Kraj	Brak restrykcji.	-
Punkty końcowe	Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano sukces terapeutyczny.	-
Metodologia badania	Preferowane dowody o najwyższej wiarygodności czyli przeglądy systematyczne.	W tym przypadku w pierwszej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych, jeśli nie zostaną zidentyfikowane to do analizy zostaną włączone pojedyncze badania/publikacje.

W tabeli poniżej zestawiono dane wyszukane w przeglądzie literatury zgodnym z kryteriami selekcji podanymi powyżej.

Tabela 13 Dane populacyjne oraz dane dotyczące skuteczności technologii medycznych stosowanych u pacjentów z akromegalią

Parametr	Kraj	Rodzaj badania	Odsetek (n/N)	Źródło	
Odsetek pacjentów z akromegalią, u których zastosowano operację	Polska	Badanie obserwacyjne, 1990-2004	88,5% (115/130)	<i>Bolanowski 2006</i>	
Odsetek pacjentów z odpowiedzią po operacji	Polska	Badanie obserwacyjne, 1990-2004	64,3% (74/115)	<i>Bolanowski 2006</i>	
	Polska	Badanie obserwacyjne 2001-2003, kontrola biochemiczna	79,6% (78/98)	<i>Zieliński 2004</i>	
	Polska	Badanie obserwacyjne, 2003-2010, kontrola biochemiczna.	35,0% (14/40)	<i>Fuss Chmielewska 2014</i>	
	Polska	Badanie obserwacyjne, 1986-2009, kontrola biochemiczna	37,6% (32/85)	<i>Krzentowska 2011</i>	
				54,1%	średnia
				58,6%	średnia ważona liczebnością populacji
		Świat	Przegląd systematyczny, remisja chirurgiczna	54,8% (kryteria remisji 2010) 72,2% (kryteria remisji 2000)	<i>Starnoni 2016</i>
Odsetek pacjentów stosujących radioterapię	Polska 2003-2010	Badanie obserwacyjne	23% (9/40)	<i>Fuss Chmielewska 2014</i>	
	Polska 1990-2004	Badanie obserwacyjne	Ogółem: 8,5% (11/130) (9 pts. po niepowodzeniu operacji, 2 pts (1,54%) bez operacji)	<i>Bolanowski 2006</i>	

Parametr	Kraj	Rodzaj badania	Odsetek (n/N)	Źródło
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na radioterapię	Świat	Przegląd systematyczny	Kontrola guza: 93-100% (5-10 follow up) Kontrola biochemiczna: 40-60% (5 letni follow up)	<i>Gheorghiu 2016</i>
	Świat	Przegląd systematyczny	Kontrola biochemiczna: 52% (radioterapia), 36% (radiochirurgia) follow up 12-240 msc	<i>Abu Dabrh 2015</i>
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na SSA (IGF-1)	Świat	Przegląd systematyczny	Średni ważony odsetek: 49,87%	<i>Colao 2016</i>

Operacje

Wykonany przegląd doprowadził do zidentyfikowania polskiego badania *Bolanowski 2006* [16], w których dokonano oceny rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z akromegalią. Operację chirurgiczną przeprowadzono u zdecydowanej większości pacjentów tj. 88,8%. Skuteczność zabiegu chirurgicznego uzależniona jest od inwazyjności i wielkości gruczolaka, przy czym jest wyższa u pacjentów z guzami nieinwazyjnymi oraz o mniejszych rozmiarach [33]. U pacjentów z mikrogruczolakiem skuteczność szacuje się na 61-91%, z makrogruczolakiem na 23-53% [50]. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 polskie badania, w których oceniano skuteczność operacji u pacjentów z akromegalią. Wyniki charakteryzuje pewna rozbieżność w zakresie sukcesu terapeutycznego u około 35-79,6% (średnia ważona liczebnością populacji: 58,6%) pacjentów. Z tego względu dokonano dodatkowej walidacji poprzez identyfikację przeglądów systematycznych uwzględniających dane z innych krajów. Zidentyfikowano przegląd *Starnoni 2016* [94], którego celem była ocena skuteczności procedury chirurgicznej u pacjentów z akromegalią. Analiza statystyczna wykonana w oparciu o 13 badań wykazała prawdopodobieństwo wystąpienia remisji u 54,8 % (kryteria remisji 2010), co stanowi zbliżony odsetek z kalkulacjami w oparciu wyłącznie o polskie badania (58,6%).

Odpowiedź na leczenie analogami somatostatyny

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano przegląd systematyczny *Colao 2016* [29], do którego włączono 33 badania oceniające skuteczność analogów somatostatyny u pacjentów z akromegalią.

Mając na uwadze rozbieżności będące z dużym prawdopodobieństwem konsekwencją heterogeniczności klinicznej oraz metodologicznej (przedział 23-84%) w zakresie raportowanych w badaniach klinicznych odpowiedzi w związku ze stosowaną terapią SSA, w ramach przeprowadzanego badania ankietowego z polskimi ekspertami z doświadczeniem praktycznym w zakresie

leczenia pacjentów z akromegalią, zebrano dane dotyczące odsetka pacjentów kwalifikujących się do terapii pegwisomantem. Z trzech ekspertów uczestniczących w badaniu dwóch udzieliło odpowiedzi (szczegółowe odpowiedzi dołączone zostały do referencji [65]).

Mając na uwadze, iż celem analizy jest jak najbardziej precyzyjne oszacowanie populacji docelowej, spójne odpowiedzi ekspertów uzasadniają oparcie dalszych kalkulacji na ich oszacowaniach.

Radioterapia

Według danych NFZ w 2015 roku radioterapię (zastosowaną łącznie z zabiegiem chirurgicznym) wykonano u 1% pacjentów. Według polskich badań obserwacyjnych radioterapię (łącznie lub nie z operacją) stosowano od 8,5-23% pacjentów. W publikacji *Bolanowski 2006* radioterapię zastosowano u 2 pacjentów (1,54%), bez uprzedniej procedury chirurgicznej.

Zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne *Gheorghiu 2016* [35] oraz *Abu Dabrh 2015* [1], których celem była ocena skuteczności radioterapii. Biochemiczną kontrolę osiągnięto, u około 50% pacjentów, przy czym odpowiedź taką obserwowano w długim *follow up*. W przeglądzie *Gheorghiu 2016* podano dane dotyczące czasu do wystąpienia remisji. Średni czas (dane dla 18 badań) wyniósł 43 miesiące. Z tego powodu np. zgodnie z ChPL *Sandostatin LAR* podaje się u pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii. A zatem prawidłowym postępowaniem w kalkulacjach będzie w tym przypadku założenie braku odpowiedzi u pacjentów przyjmujących radioterapię (wszyscy pacjenci, u których zastosowano radioterapię otrzymują analogi somatostatyny).

Tabela poniżej zawiera zestawienie danych epidemiologicznych i o skuteczności poszczególnych linii leczenia wykorzystanych w kalkulacji populacji osób dorosłych z akromegalią kwalifikujących się do leczenia pegwisomantem.

Tabela 14 Akromegalia – dane epidemiologiczne wraz z danymi o skuteczności I i II linii leczenia

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Źródło
Chorobowość na akromegalię	0,000082	.	.	<i>Levrentaki 2017</i> [51]
Odsetek pacjentów z akromegalią, u których zastosowano operację	88,5%			<i>Bolanowski 2006</i> [16]
Odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi po operacji	41,4% (=1-58,6%)	20,4% (=1-79,6%)	65,0% (=1-35,0%)	średnia ważona liczebnością populacji z badań: <i>Krzentowska-Korek 2011</i> [50], <i>Fuss-Chmielewska 2014</i> [33], <i>Bolanowski 2006</i> [16], <i>Zieliński</i>

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Źródło
				2004 [107]
Odsetek pacjentów z akromegalią, u których zastosowano wyłącznie radioterapię	1,5%	-	-	Bołanowski 2006 [16]
Odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi na radioterapię	100%	-	-	Założenie na podstawie długiego okresu oczekiwania na odpowiedź na radioterapię oraz faktu, że w czasie radioterapii wszyscy pacjenci stosują SSA; argumentacja popierająca to założenie znajduje się powyżej
Odsetek pacjentów przyjmujących SSA, którzy kwalifikować się będą do leczenia pegwisomantem	■			opinia dwóch ekspertów [65]

6.7.2 Liczebność populacji docelowej

Podsumowanie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych:

- Aktualnie w Polsce brak jest kompleksowych (dużych, prospektywnych, ogólnopopulacyjnych) badań epidemiologicznych w zakresie identyfikacji danych dotyczących określenia współczynników chorobowości oraz zapadalności, a tym samym liczba chorych z akromegalią jest bardzo trudna do oszacowania.
- Jedynym oraz najbardziej wiarygodnym źródłem polskich danych dotyczących częstości występowania akromegalii (chorobowości) są wartości oszacowane na podstawie próby danych z NFZ zawartych w badaniu Śliwczyński 2016. [90] Dane te wskazują na liczbę pacjentów w 2015 r. z akromegalią w Polsce wynoszącą 2 390 osób. [90]
- Obecnie w kraju nie ma również prowadzonego rejestru chorych na akromegalię.
- Zidentyfikowano zagraniczne dane dotyczące chorobowości akromegalii.
- Zagraniczne dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania akromegalii są mocno zróżnicowane.

Duże zróżnicowanie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych oraz wynikające z tego ograniczenia (wskazane powyżej) były powodem, dla którego autorzy analizy zdecydowali się przedstawić możliwe sposoby (warianty) kalkulacji populacji docelowej w zależności od wykorzystanych danych wyjściowych.

- W pierwszej kolejności określono wyjściowe dane dotyczące chorobowości na akromegalię w Polsce.

- Następnie zaprezentowano dane dotyczące skuteczności leczenia poszczególnych linii leczenia poprzedzających stosowanie pegwisomantu – w ten sposób skalkulowano liczebność populacji docelowej opartej na danych epidemiologicznych oraz danych o skuteczności wcześniejszego leczenia.
- Dodatkowo przeprowadzono kalkulację populacji docelowej wychodząc od danych NFZ o liczbie pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach w latach 2013–2017 zaprezentowanych w AWA dla pasyreotydu (AOTM OT.4351.28.2017. [4])

W kolejnym etapie oceniono przedstawione powyżej dane oraz dokonano wyboru sposobu kalkulacji populacji docelowej wykorzystane w analizie podstawowej wpływu na budżet. Skrajne oszacowania natomiast zostały wykorzystane w analizie scenariuszy skrajnych: scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Szczegóły kalkulacji wszystkich wariantów zostały przedstawione w kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO_BIA_Somavert.xism*, arkusz „Populacja”).

Aktualne polskie dane demograficzne dotyczące wielkości populacji ogólnej, prognozowanej w przyjętym horyzoncie czasowym zaczerpnięto z materiałów Głównego Urzędu Statystycznego. [38]

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację prognozowanej liczby osób w Polsce (populacja ogółem) z akromegalią w 2018 r. potencjalnie kwalifikujących się do programu lekowego leczenia pegwisomantem. Do wyliczeń wykorzystano odsetki epidemiologiczne i dane o skuteczności leczenia poszczególnych etapów leczenia zestawione w Tabela 14.

Tabela 15 Kalkulacja populacji docelowej - wariant 1

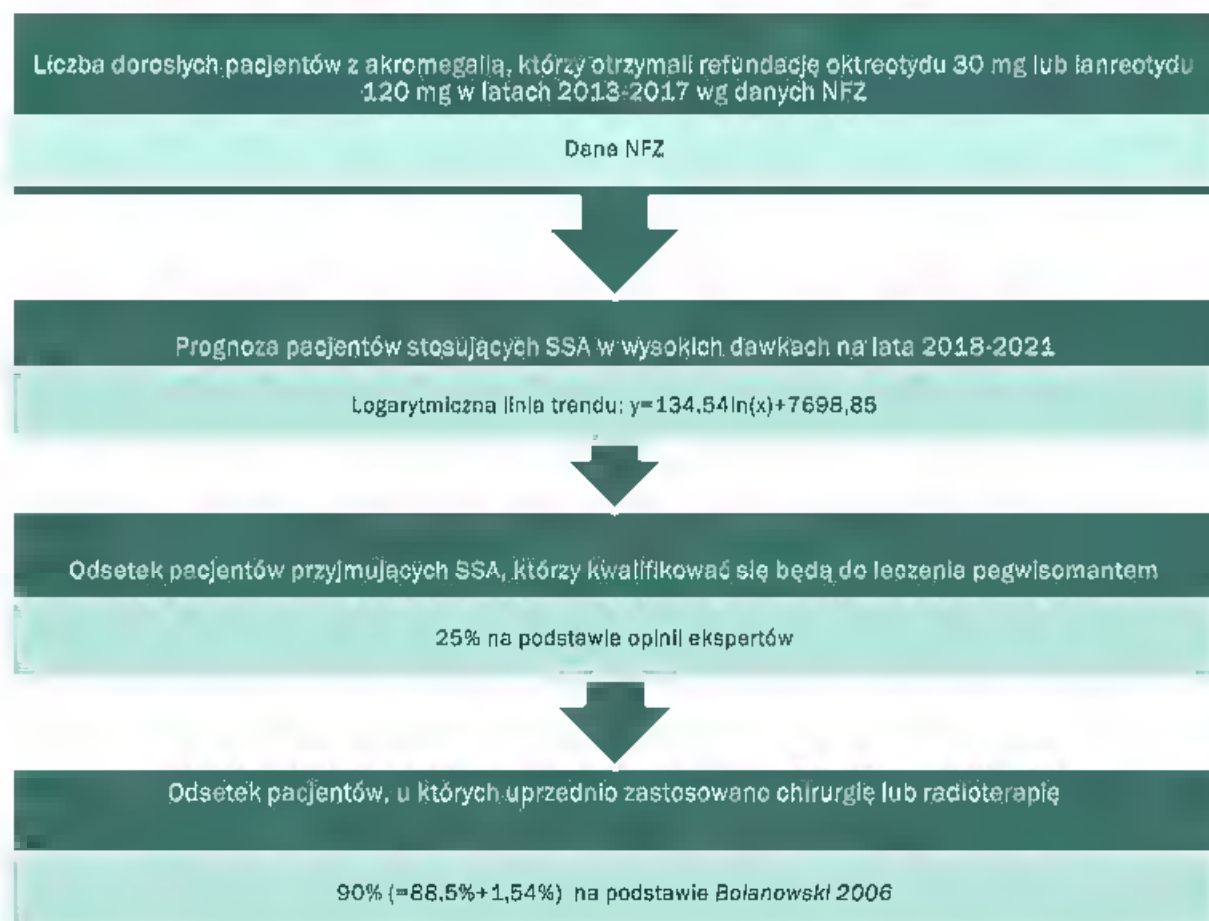
Parametr	2018 rok	Źródła danych
Liczba osób w Polsce powyżej 18 roku życia	31 490 346	GUS [38]
Chorobowość na akromegalię w Polsce	Współczynnik chorobowości: 0,0082%; (średnia chorobowość z badań włączonych do przeglądu badań epidemiologicznych);	[51]
Liczba osób z akromegalią w Polsce	2 585	Kalkulacja [^]
Odsetek pacjentów poddawanych chirurgii	88,5%	[15]
Liczba pacjentów z akromegalią poddawanych leczeniu chirurgicznemu w Polsce	2 287	Kalkulacja [^]
Odsetek nieskutecznych zabiegów operacyjnych	41,4% (zakres: 20,4%; 60,0%)	[50, 33, 16, 107]
Liczba chorych po zabiegu z aktywną chorobą	średnia	947
	min	467
	max	1 486
Odsetek pacjentów z akromegalią poddawanych tylko radioterapii, (u których operacja jest przeciwwskazana)	1,54%	[16]
Liczba chorych poddawanych radioterapii (bez	40	Kalkulacja [^]

Parametr	2018 rok	Źródła danych	
uprzedniej chirurgii)			
Odsetek nieskutecznych zabiegów radioterapii	100%	Założenie; argumentacja rozdział 6.7.1	
Liczba chorych po radioterapii z niekontrolowaną chorobą	40	Kalkulacja [^]	
Liczba chorych stosujących SSA w Polsce	srednia	987	Kalkulacja [^]
	min	506	Kalkulacja [^]
	max	1 526	Kalkulacja [^]
Odsetek pacjentów przyjmujących SSA, którzy kwalifikować się będą do leczenia pegwisomantem	■	Opinia ekspertów (65)	
Liczba chorych po zabiegu i (lub) radioterapii oraz leczeniu SSA z brakiem normalizacji IGF-1	srednia	247	Kalkulacja [^]
	min	137	
	max	391	

[^] szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO_BIA_Somavert.xlsm*, arkusz „Populacja“)

Wariant 2

Schemat przedstawiony poniżej przedstawia szczegółową strukturę populacji docelowej dla wariantu 2.



Oszacowania populacji docelowej w przypadku wariantu 2 dokonano w następujący sposób:

- Kalkulacja populacji polskiej stosująca wysokie dawki SSA na podstawie danych NFZ w latach 2013-2017 [4] i prognozy na dalsze lata horyzontu czasowego analizy:



Wykres 1 Liczba pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach wraz z linią trendu na kolejne lata

- Kalkulacja nieskuteczności leczenia SSA u chorych, którzy kwalifikować się będą do leczenia pegwisomantem na poziomie [] na podstawie opinii ekspertów. [65]
- Zastosowano następnie odsetek pacjentów, którzy mieli uprzednio chirurgię lub radioterapię wynoszącą 90% (=88,5%+1,54%). Uwzględniony odsetek jest tożsamy z odsetkami przedstawionymi w wariancie 1.

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację prognozowanej liczby pacjentów kwalifikującą się do proponowanego programu lekowego [76].

Tabela 16 Kalkulacja populacji docelowej - wariant 2

Parametr	2018	2019	2020	2021	Źródła danych
Prognozowana liczba pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach w Polsce	940	961	979	994	NFZ [4], prognoza na podstawie trendu logarytmicznego
Odsetek pacjentów przyjmujących SSA, którzy kwalifikować się będą do leczenia pegwisomantem					Opinia ekspertów [65]
Liczba pacjentów, u których kontrola SSA była niewystarczająca	235	240	245	249	Kalkulacja [^]
Odsetek pacjentów poddawanych uprzednio chirurgii lub radioterapii		90% (=88,5%+1,54%)			[16]
Liczba chorych po zabiegu i (lub) radioterapii oraz leczeniu SSA z brakiem kontroli	211	216	220	224	Kalkulacja [^]

[^] szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik NUEVO_BIA_Somavert.xlsm, arkusz „Populacja”)

Wybór danych do kalkulacji populacji docelowej

Przedstawione w powyższych wariantach dane zostały ocenione oraz dokonano wyboru sposobu kalkulacji populacji docelowej wykorzystanej w analizie podstawowej na podstawie następujących kryteriów:

- aktualność,
- spójność (porównywano poszczególne źródła danych między sobą),
- wiarygodność zewnętrzna (polskie dane).

Dane NFZ są najbardziej wiarygodnym oraz aktualnym źródłem polskich danych dotyczących częstości stosowania SSA w wysokich dawkach w leczeniu akromegalii. Co najważniejsze, dane NFZ przedstawiają realne liczby pacjentów faktycznie leczonych, co pozwala w wiarygodny sposób oszacować rzeczywiste nakłady płatnika publicznego ponoszone na realizację proponowanego programu lekowego [76].

Za wariant podstawowy przyjęto oszacowanie z wariantu 2 (na podstawie danych NFZ). Warto podkreślić, że wariant ten jest spójny z oszacowaniami wartości podstawowych w wariantcie 1 opartym na danych epidemiologicznych. W scenariuszu minimalnym uwzględniono minimalną wartość oszacowań wariantu 1 (wariant minimalny), a w scenariuszu maksymalnym uwzględniono maksymalne wartości oszacowane w wariantcie 1 (wariant maksymalny).

Tabela 17 Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego [76]

Rok	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
1 rok (2019)	216	137	391
2 rok (2020)	220	137	390
3 rok (2021)	224	136	389



6.8 Akromegalia jako choroba rzadka

Choroby rzadkie wedle przyjętej w Unii Europejskiej definicji to ciężkie, często zagrażające życiu schorzenia, które dotyczą nie więcej niż 5 na 10 000 osób. [27] Ich leczenie często wymaga szczególnych, skoordynowanych wysiłków wielu specjalistów. Według szacunków Komisji Europejskiej choroby rzadkie dotyczą średnio 6-8 % populacji. [53] Uwzględniając polskie dane demograficzne okazuje się, że w Polsce na choroby rzadkie cierpi aż 2,3-3

miliony osób. Choroby rzadkie stanowią ogromne wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia. [53]

Ponad 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne. Wśród przyczyn takich schorzeń należy wymienić np. uszkodzenia tkanek czy teratogenne działanie niektórych substancji. [53]

Komisja Europejska w dniu 29 kwietnia 1999 roku, przyjęła wspólnotowy program działania w dziedzinie rzadkich chorób w ramach działań w zakresie zdrowia publicznego (1999-2003 r.). Ponadto w drugim programie ustanowionym przez Parlament Europejski i Radę UE w dziedzinie zdrowia na lata 2008-2013 wydano *Zalecenie Rady UE z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób*, które zaleca Państwom Członkowskim ustanowienie i realizację planów dotyczących chorób rzadkich. [61] W Polsce nadal trwają prace nad Narodowym Planem dla Chorób Rzadkich (NPCR). [60] Głównymi celami NPCR ma być m.in. zwiększenie dostępności do drogich technologii oraz zwiększenie dostępności wysoko specjalistycznej opieki medycznej. [61]

Od 2001 roku przy EMA działa Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (COMP), który rozpatruje wnioski o nadanie statusu leku sierocego produktom leczniczym. [87]

Akromegalia zgodnie z definicją UE (nie więcej niż 5/10 000 osób) należy do chorób rzadkich. Wnioskowana interwencja w lutym 2001 roku otrzymała status leku sierocego. [52] Aby uzyskać status leku sierocego należy spełniać poniższe warunki:

- Produkt jest przeznaczony do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia stanu chorobowego zagrażającego życiu lub powodującego poważne konsekwencje zdrowotne;
- Choroba występuje rzadko, u nie więcej niż 5 na 10 000 osób;
- Nie istnieje alternatywna metoda terapeutyczna dla danego wskazania lub dana metoda terapeutyczna. [78]

W 2012 roku pod koniec 10-letniego okresu wyłączności Somavert® stracił status leku sierocego. [52] Jednak zgodnie z pozytywną rekomendacją SMC dla produktu Somavert® został on zakwalifikowany do ultrasierocych leków. Ponadto, wskazano, iż w przypadku podejmowania decyzji o refundacji leków tego typu, wyniki analiz ekonomicznych mają mniejszą wagę. [92]

7 Interwencja oceniana

7.1 Opis świadczenia

7.1.1 Mechanizm działania

Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonistą receptora hormonu wzrostu. Pegwisomant wiąże się z receptorami hormonu wzrostu na powierzchni komórki, blokując wiązanie się hormonu wzrostu z receptorem i zapobiegając przekazaniu sygnału do wnętrza komórki. Pegwisomant jest wysoce selektywny dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, w tym z receptorem dla prolaktyny. [25]

7.1.2 Wskazania rejestracyjne

Somavert® wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja 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. [25]

7.1.3 Wskazanie wnioskowane

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z wskazaniem rejestracyjnym.

7.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Terapia powinna być rozpoczęta pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu akromegalii. [25]

Dawkowanie

Początkową, nasycającą dawkę 80 mg pegwisomantu należy podać podskórnie pod nadzorem lekarza. Następnie 10 mg produktu Somavert® rozpuszczonego w 1 ml rozpuszczalnika należy podawać raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Maksymalna dawka wynosi 30 mg/dobę [25]

Dawki należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy. Należy mierzyć stężenia IGF-1 w surowicy co 4 do 6 tygodni i odpowiednio zwiększać dawkę o 5 mg/dobę tak, aby utrzymywać stężenia IGF-1 w surowicy, w zakresie właściwym dla wieku i uzyskać optymalną odpowiedź terapeutyczną. [25]

Sposób i czas trwania podawania

Pegwisomant należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych. Należy codziennie zmieniać miejsce wstrzyknięcia, aby zapobiec wystąpieniu lipohipertrofil. [25]

7.1.5 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu SOMAVERT® są: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [25]

7.1.6 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących pegwisomant (n=550) większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu było łagodnych do umiarkowanie nasilonych, ustępujących z czasem i nie wymagających przerwania leczenia. [25]

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych u $\geq 10\%$ pacjentów z akromegalią leczonych pegwisomantem należały bóle głowy (25%), ból stawów (16%) i biegunka (13%). [25]

Poniższa lista zawiera działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych lub raportowane spontanicznie. [25]

Bardzo często ($\geq 1/10$) – ból głowy, biegunka, bóle stawów. [25]

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) – hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, niezwykle sny, senność, drżenie, zawroty głowy, niedoczulica, bolesność gałki ocznej, obrzęki obwodowe, nadciśnienie tętnicze, duszność, wymioty, zaparcia, nudności, uczucie pełności w jamie brzusznej, niestrawność, wzdęcia, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, nadmierne pocenie się, kontuzje, świąd, wysypka, bóle mięśni, zapalenie stawów, krwimocz, odczyny miejscowe w miejscu wstrzyknięcia, krwiaki i krwawienia w miejscu wstrzyknięcia, przerost tkanek w miejscu wstrzyknięcia (lipohipertrofia), zespół grypopodobny, zmęczenie, osłabienie, gorączka. [25]

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) – małopłytkowość, leukopenia, leukocytoza, skaza krwotoczna, reakcje nadwrażliwości, hipertrójglicydemia, napady paniki, krótkotrwała utrata pamięci, apatia, splątanie, zaburzenia snu, zwiększenie libido, narkolepsja, migrena, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, choroba Meniere'a, guzy krwawnicze odbytu, hipersekrecja gruczołów ślinowych, suchość w jamie ustnej, zaburzenia ze strony zębów,

obrzęk twarzy, sucha skóra, zwiększona skłonność do siniaków, poty nocne, rumień, pokrzywka, białko mocz, wielomocz, zaburzenia czynności nerek, zmienione samopoczucie, zaburzenia gojenia, uczucie głodu. [25]

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna, rozdrażnienie, kurcz krtani, obrzęk naczyniowy. [25]

7.1.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Guzy wydzielające hormony wzrostu

Guzy przysadki wydzielające hormon wzrostu mogą czasem rozrastać się wywołując ciężkie powikłania (np. ograniczenie pola widzenia). Leczenie pegwisomantem nie zmniejsza rozmiarów guza. Wszyscy pacjenci z guzem przysadki powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą w czasie leczenia, aby zaobserwować ewentualny rozrost guza. [25]

Monitorowanie stężenia IGF-1 w surowicy

Pegwisomant jest silnym antagonistą hormonu wzrostu. Stosowanie tego produktu leczniczego może spowodować niedobór hormonu wzrostu, mimo że obserwowane stężenia hormonu wzrostu będą podwyższone. Należy monitorować stężenia IGF-1 w surowicy i utrzymywać je w zakresie odpowiednim do wieku poprzez dostosowanie dawki pegwisomantu. [25]

Podwyższone wartości AIAT lub AspAT

Należy oznaczać stężenia aminotransferaz alaninowej (AIAT) i asparaginianowej (AspAT) w surowicy co 4 do 6 tygodni przez sześć pierwszych miesięcy terapii pegwisomantem, oraz zawsze u pacjentów z objawami sugerującymi ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby. Należy również wykluczyć choroby przebiegające z zastojem żółci u pacjentów z podwyższonymi wartościami AIAT i AspAT, oraz u pacjentów leczonych uprzednio analogami somatostatyny. Jeśli objawy choroby wątroby utrzymują się, należy przerwać podawanie pegwisomantu. [25]

Hipoglikemia

Badanie, w którym stosowano pegwisomant u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi wykazało zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii w tej grupie pacjentów. W takim przypadku może zaistnieć potrzeba zmniejszenia dawek insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących u pacjentów z cukrzycą i z akromegalią. [25]

Zwiększenie płodności

Korzyści terapeutyczne związane z obniżeniem stężenia IGF-1, co z kolei sprzyja poprawie stanu ogólnego pacjentów, mogą prowadzić do zwiększenia płodności u pacjentek. Należy polecić pacjentkom stosowanie, w razie potrzeby, odpowiedniej metody antykoncepcji. Nie zaleca się stosowania pegwisomantu w czasie ciąży. [25]

7.1.8 Informacje dotyczące rejestracji leku Somavert®

Ocenianą interwencję stanowi pegwisomant (Somavert®). Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonistą receptora hormonu wzrostu. [25] Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 18 Oceniana Interwencja Somavert® [25]

Informacja	Dane na temat produktu Somavert®
Nazwa handlowa; dawka	Somavert®, 10/15 mg
Substancja czynna	Pegwisomant
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Droga podania	Podskórnie
Zawartość opakowania (wnioskowana)	10/15 mg pegwisomantu w postaci proszku w fiolce z zatyczką i 1 ml rozpuszczalnika
Numer dopuszczenia do obrotu	EU/1/02/240/001 (10mg), EU/1/02/240/002 (15mg)
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi
Kod ATC	H01AX01
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	13 listopad 2002 r.
Dawkowanie i czas trwania leczenia	Zgodnie z programem lekowym [76] i zapisami w ChPL. Początkową, nasycającą dawkę 80 mg pegwisomantu należy podać podskórnie pod nadzorem lekarza. Następnie 10 mg produktu Somavert® rozpuszczonego w 1 ml rozpuszczalnika należy podawać raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Maksymalna dawka wynosi 30 mg/dobę. Pegwisomant należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych. Należy codziennie zmieniać miejsce wstrzyknięcia, aby zapobiec wystąpieniu lipohipertrofi.
Wskazanie rejestracyjne	Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja 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.
Wskazanie wnioskowane	Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których leczenie dostępnymi analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.
Lek sierocy	Nie*
Choroba sieroca	Tak
Sposób finansowania	Aktualny brak finansowania w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce

Informacje	Dane na temat produktu Somavert®
Podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu	Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania
Warunki refundacji	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Ordynowanie leku możliwe jest przez lekarzy specjalistów (endokrynologów) z doświadczeniem w leczeniu akromegalii.
Monitorowanie stosowania technologii	Zgodnie z programem lekowym
Niezbędne informacje dla pacjenta/opiekuna	Dawkowania i sposób podania, przeciwwskazania, możliwe działania niepożądane, konieczne środki ostrożności, częstość wizyt kontrolnych

bd - brak danych, * - według rekomendacji SMC - Somavert® jest lekiem ultra-sterycznym

7.2 Rekomendacje refundacyjne dla pegwisomantu

Przegląd rekomendacji refundacyjnych (europejskich i światowych) przeprowadzono na stronach agencji: AOTMIT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [2], CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) [18], NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [64], SMC (Scottish Medicines Consortium) [91], PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [69], PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) [77], IRF (Institute for Rational Farmakoterapi) [44], AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) [6], HAS (Haute Autorite de Sante) [39].

7.2.1 Rekomendacje polskie (AOTMIT)

Pegwisomant był już oceniany przez AOTMIT. W tabeli poniżej znajdują się rekomendacje Prezesa AOTMIT dotyczące pegwisomantu.

Tabela 19 Rekomendacje Prezesa AOTMIT dla pegwisomantu Somavert®

Rekomendacja	Omówienie	Komentarz
Rekomendacja nr 4/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 lutego 2011 r. [83]	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej (rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert	Stosowanie preparatu pegwisomant w leczeniu akromegalii u pacjentów, u których poprzednie metody leczenia nie przyniosły oczekiwanych rezultatów, wiąże się z niewspółmiernie wysokimi kosztami, w stosunku do nieznaczących i niepewnych efektów leczenia. Efektywność leczenia w materiałach dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny nie została w wykazana w sposób dostatecznie wartygodny. Wnioski wyciągane są w oparciu o jedno, niewielkie badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, o krótkim okresie obserwacji oraz w oparciu o badania bez randomizacji, które przedstawiają dowody o niskiej wartygodności. Zaobserwowanym efektem farmakoterapii jest jedynie obniżenie poziomu IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu typu pierwszego) oraz

Rekomendacja	Omówienie	Komentarz
	(pegwisomant)*.	zmniejszenie nasilenia objawów choroby. Samo uzyskanie wyrównania tego parametru biochemicznego nie jest równoznaczne z uzyskaniem poprawy samopoczucia pacjenta. Należy mieć na uwadze, iż jest to jedynie leczenie objawowe. Terapia z wykorzystaniem preparatu pegwisomant nie zmniejsza rozmiarów guza i nie prowadzi do pełnego wyleczenia. Pegwisomant jest innowacyjny w swoim mechanizmie farmakodynamicznym. Został zakwalifikowany jako lek sierocy i jest zrozumiałe, że nie można oczekiwać efektywności kosztowej prowadzonej nim terapii. Nie mniej, nie jest on na tyle klinicznie efektywny, by stanowić istotny przełom w terapii Rekomendacja nr 4/2010 Prezesa AOTM z dnia 21 lutego 2011r. i uzasadnić wysokie koszty jego stosowania. W związku z tym finansowanie tej technologii medycznej nie jest zasadne.
Rekomendacja nr 188/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [82]	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie pegwisomantu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D35.0 i D44.3, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.	Prezes Agencji w lutym 2011 r. wydał rekomendację wskazującą na zasadność usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej (rozumianego, jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert® (pegwisomant)”. Od czasu wydania wspomnianej rekomendacji nie ukazały się żadne nowe dane uzasadniające jej zmianę.
Rekomendacja nr 100/2014 z dnia 31 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie pegwisomantu we wskazanym kodem ICD-10: D35.2 (nowotwór niezłośliwy (przysadka)), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie pegwisomantu we wskazanym kodem ICD-10: D35.2 (nowotwór niezłośliwy (przysadka)), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.	W grudniu 2013 roku Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, wydał rekomendację uzasadniającą usunięcie wnioskowanego świadczenia z finansowania w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” we wskazanym kodem ICD-10 D44.3 (Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)). Od czasu wydania wspomnianych rekomendacji nie ukazały się dane uzasadniające ich zmianę. Nie odnaleziono publikacji dot. skuteczności i bezpieczeństwa pegwisomantu we wskazanym D35.2 nowotwór niezłośliwy (przysadka).

7.2.2 Rekomendacje zagraniczne

W tabeli poniżej zamieszczono odnalezione rekomendacje zagranicznych agencji dotyczące stosowania pegwisomantu.

Tabela 20 Rekomendacje refundacyjne dla pegwisomantu

Agencja/Kraj	Rekomendacja	Wskazanie	Komentarz
AWMSG/ Walia 2006, 2011, 2017	Rekomendacja pozytywna	Akromegalia	Pierwsze rekomendacje były negatywne. Powodem negatywnej rekomendacji był brak udowodnionej efektywności kosztowej. [79] AWMSG oceniało pegwisomant trzy razy – w 2006, 2011 oraz w listopadzie 2017 roku. Ostatnia rekomendacja jest pozytywna. [7]
CADTH/ Kanada 2006	Rekomendacja negatywna	Akromegalia	CADTH nie rekomenduje leku Somavert® w leczeniu akromegalii u pacjentów z nieodpowiednią odpowiedzią na leczenie chirurgiczne i/lub radioterapię oraz u których inne leczenie farmakologiczne (lub u których to leczenie nie jest odpowiednie) nie doprowadziło do normalizacji IGF-1. Jako powody negatywnej rekomendacji wskazano, iż nie ma pewności, czy obniżenie poziomu IGF-1 jest odpowiednim punktem końcowym świadczącym o efektywności klinicznej. Pegwisomant nie jest lekiem efektywnym kosztowo. [80]
HAS/Francja 2004, 2014	Rekomendacja pozytywna	Akromegalia	HAS w 2004 roku wydał pozytywną rekomendację dla leku Somavert® w leczeniu akromegalii u pacjentów z nieodpowiednią odpowiedzią na leczenie chirurgiczne i/lub radioterapię oraz inne leczenie farmakologiczne (SSA) lub u których to leczenie nie jest tolerowane. Ponowna ocena leku została przeprowadzona w 2014 r., dzięki której utrzymano wcześniejszą pozytywną rekomendację. [40, 41]
IQWiG/Niemcy			Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanego wskazania.
IRF/Dania			Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanego wskazania.
NICE/ Anglia			Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanego wskazania.
PBAC/ Australia 2016	Rekomendacja pozytywna	Akromegalia	Pozytywna rekomendacja – listopad 2016 r. [70]
PTAC/Nowa Zelandia 2002	Rekomendacja negatywna		Podkomitet uznał, iż nie należy wpisywać leku Somavert® na listy leków refundowanych. [74] Przyczyną nie wpisania leku na listę leków refundowanych wynikała wyłącznie z faktu, iż PEG był podawany wyłącznie jednemu pacjentowi (1 przypadek).
SMC/Szkocja 2017	Rekomendacja pozytywna	Akromegalia	SMC rekomenduje produkt leczniczy Somavert® w leczeniu akromegalii. SMC uznał, że PEG jest lekiem ultra-sierocym i w przypadku takich leków wyniki analiz ekonomicznych mają mniejszą wagę. [92]

Odnaleziono 7 rekomendacji dla leku Somavert®. Rekomendacje pozytywne zostały opublikowane we Francji, Australii, Walii oraz Szkocji. Pozostałe agencje - Polska, Kanada, Nowa Zelandia – wydały negatywne rekomendacje. Agencja PTAC nie podjęła decyzji o wpisaniu leku na listę leków refundowanych, co wynikało wyłącznie z faktu iż PEG podawany był tylko jednemu pacjentowi. [74]

Ponadto, raporty AOTM [73, 72, 93] wskazują na odnalezienie pozytywnej rekomendacji wydanej przez INAMI. Belgijska Agencja wskazuje na refundację pegwisomantu u pacjentów, u których wcześniej (po dwóch próbach) nie udało

się osiągnąć normalizacji poziomu IGF-1 przy pomocy leczenia neurochirurgicznego i/lub radioterapii lub optymalnego leczenia SSA, przez co najmniej 3 miesiące.

Odnaleziono 7 rekomendacji dla stosowania leku Somavert® w akromegalii. Pozytywne rekomendacje zostały opublikowane przez francuski HAS, australijski PBAC, szkocki SMC oraz walijski AWMSG. Negatywne rekomendacje dotyczą agencji: AOTMIT (Polska), PTAC (Nowa Zelandia) oraz CADTH (Kanada).

7.2.3 Decyzje refundacyjne zagraniczne dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu

W Polsce preparat Somavert® nie znajduje się na liście leków refundowanych. Poniżej, przedstawiono decyzje refundacyjne dla produktu Somavert® w leczeniu akromegalii nadesłane przez Firmę Zlecającą. [31]

Zebrane zagraniczne decyzje refundacyjne dla preparatu Somavert® zostały zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 21 Decyzje refundacyjne dla leku Somavert® dla dawek 10 mg i 15 mg [31]

Kraj	Decyzja refundacyjna	
	10 mg	15 mg
Austria	■	■
Belgia	■	■
Bulgaria	■	■
Cypr	■	■
Czechy	■	■
Dania	■	■
Estonia	■	■
Finlandia	■	■
Francja	■	■
Grecja	■	■
Hiszpania	■	■
Holandia	■	■
Irlandia	■	■

Kraj	Decyzja refundacyjna	
	10 mg	15 mg
Islandia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lichtenstein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Litwa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luksemburg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Łotwa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niemcy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Norwegia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Portugalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rumunia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Słowacja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Słowenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Szwajcaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Szwecja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Węgry	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wielka Brytania	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Włochy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chorwacja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8 Alternatywne świadczenia

8.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [3] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [86], 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.

Ocenianą interwencję stanowi Somavert® (pegwisomant) podawany we wstrzyknięciu podskórnym w początkowej dawce nasycającej 80 mg, a następnie 10 mg z możliwością rozszerzenia do maksymalnej 30 mg na dobę na podstawie stężenia IGF-1. Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonistą receptora hormonu wzrostu i jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-I lub nie tolerowali oni takiej terapii. [25]

Przy wyborze komparatora posłużono się następującymi źródłami danych:

- Polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne [15, 58, 47, 30, 37, 36, 48, 11];
- Dane dotyczące refundacji technologii lekowych w Polsce (Obwieszczenia MZ [67]);
- Opublikowane opinie eksperckie [72, 73, 93].

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego [15] istnieje możliwość stosowania pegwisomantu w przypadku braku skuteczności leczenia analogami somatostatyny. W takiej sytuacji zaleca się dodanie

agonistów dopaminy lub pegwisomantu do SSA. Autorzy wskazują również na możliwość podawania pegwisomantu w monoterapii.

Zbieżne stanowiska prezentują zagraniczne wytyczne kliniczne leczenia akromegalii, gdzie zgodnie wskazują na stosowanie pegwisomantu w II (lub III) linii leczenia farmakologicznego akromegalii. Pegwisomant najczęściej podawany jest u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie SSA (lub którym nie należy podawać SSA).

Zatem populację pacjentów, którzy powinni stosować pegwisomant stanowią chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli choroby po wykorzystaniu wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych. Podobne stanowisko mają eksperci medyczni, którzy sugerują, iż lek powinien być zarezerwowany wyłącznie dla trudnych przypadków chorych, czyli takich, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie. [93]

W oparciu o obowiązujący wykaz leków refundowanych [67] analogi somatostatyny są refundowane w Polsce we wskazaniu akromegalia. Należą do nich preparaty zawierające substancję:

- Lanreotidum* (79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - Inhibitory hormonu wzrostu);
- Octreotidum* (79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreatyd).

Na obowiązującym wykazie leków refundowanych znajduje się również wymieniany przez PTE agonista dopaminy – bromokryptyna (produkty *Bromergon*⁵, *Bromocorn*⁶) w ramach grupy 62.0, Leki ginekologiczne - Inhibitory wydzielania prolaktyny – bromokryptyna – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Zgodnie z ChPL produktów (*Bromergon*⁵, tabletki 2,5mg oraz *Bromocorn*⁶, tabletki, 2,5 mg) akromegalia jest jednym z zarejestrowanych wskazań.

Wytyczne kliniczne wskazują na trzy możliwe sposoby leczenia pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie doprowadziło do poprawy oraz nie uzyskano kontroli choroby podczas leczenia analogami somatostatyny. Zgodnie z wytycznymi w przypadku nieskuteczności leczenia SSA należy:

- Dodać do SSA leki z grupy DA;
- Zwiększyć dawkę SSA;
- Dodać do SSA pegwisomant lub zmienić leczenie na pegwisomant.

Wśród leków z grupy DA (agoniści dopaminy) zgodnie z wytycznymi klinicznymi w akromegalii stosowane są: bromokryptyna oraz kabergolina. Wytyczne

⁵ http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Bromergon_tab.pdf

⁶ http://leki.urpl.gov.pl/files/bromocorn_tabl_2_5mg.pdf

wskazują, iż bromokryptyna normalizuje stężenie IGF-1 jedynie u 10% chorych na akromegalię. [15] Ponadto, eksperci kliniczni nie wskazują na stosowanie bromokryptyny. [4] Dlatego pomimo, iż jest lekiem finansowanym w Polsce ze środków publicznych uznano, że nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji.

Drugi preparat z grupy DA – kabergolina, nie jest lekiem refundowanym w Polsce [67]. Ponadto, należy zwrócić uwagę, że akromegalia nie jest wskazaniem rejestracyjnym do stosowania kabergoliny [21]. W związku z powyższym kabergolina również nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji.

Kolejną opcją terapeutyczną zalecaną przez wytyczne kliniczne jest kontynuacja leczenia SSA w najwyższych możliwych dawkach (które do tej pory były nie skuteczne). Wśród leków z tej grupy w Polsce dostępne są preparaty zawierające oktreotyd i lanreotyd. Ponadto należy również uwagę na pozytywną opinię Prezesa AOTMiT dotyczącą kolejnego analogu somatostatyny – pasyreotydu (*Signifor®*). Rekomendacja nr 58/2017 z dnia 5 października 2017 Prezes AOTMiT rekomenduje objęcie produktu leczniczego zawierającego pasyreotyd, w ramach programu lekowego: leczenie akromegalii pasyreotydem. [84] Jednak na chwilę obecną produkt ten nie znalazł się na wykazie leków refundowanych, w związku z czym również nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji.

Pozostałe SSA – oktreotyd i lanreotyd – są stosowane i finansowane w Polsce w leczeniu akromegalii. Zgodnie z ChPL tych produktów początkowa dawka to od 60 do 120 mg co 28 dni dla lanreotydu oraz 20 mg co 4 tygodnie dla oktreotydu. W sposobie dawkowania obu tych preparatów znajduje się informacja, że w przypadku nie osiągnięcia kontroli choroby można zwiększyć początkową dawkę leku, co jest zgodne z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia akromegalii. Kontynuacja leczenia SSA, pomimo wcześniejszego niepowodzenia może stanowić alternatywną technologię dla ocenianej interwencji. Zgodnie z badaniem przeprowadzonym w polskich warunkach najczęściej stosowanymi dawkami są: lanreotyd 120 mg oraz oktreotyd 30 mg. [68] Wyniki z badania *Orłowska 2012* są spójne z liczbą dorosłych pacjentów z akromegalią, którzy otrzymali refundację w latach 2013-2017. [68] Według danych NFZ wśród pacjentów z akromegalią, których leczenie objęte było refundacją 35 % otrzymało lanreotyd 120 mg (lanreotyd 90 mg tylko 1%), a oktreotyd 30 mg stosowany był przez 19% (oktreotyd 20 mg – 16%, oktreotyd 10 mg – 4%). [4]

W związku z powyższym jako komparator dla ocenianej interwencji można uznać standardową terapię SSA z wykorzystaniem oktreotydu 30 mg i lanreotydu 120 mg podawane zgodnie z ChPL (co 4 tygodnie).

Jako komparator należy rozważyć również radioterapię. Zarówno polskie jak i zagraniczne wytyczne kliniczne wskazują radioterapię jako alternatywę w przypadku gdy inne sposoby leczenia nie powodują kontroli choroby. Wytyczne zgodnie wskazują, iż radioterapię należy rozważać jako ostatnią linię leczenia. Ponadto, autorzy polskich wytycznych dotyczących leczenia akromegalii stwierdzają, iż zastosowanie radioterapii jest metodą kontrowersyjną. Związane jest to z długim okresem oczekiwania na pojawienie się efektów takiego leczenia – ok 10 lat. Ponadto, zastosowanie radioterapii wiąże się z licznymi powikłaniami. [15] Zgodnie z ChPL dla produktów zawierających oktreotydy uznaje się, że w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii, pacjentom w dalszym ciągu należy podawać oktreotydy (kontynuacja leczenia SSA) [22] W związku z powyższym radioterapia nie będzie stanowiła komparatora dla wnioskowanego wskazania.

Powyższe uzasadnienia są zgodne z opinią ekspertów klinicznych, którzy wypowiedzieli się w Analizie weryfikacyjnej dla preparatu Signifor®. Zgodnie z opinią ekspertów, we wnioskowanym wskazaniu (leczenie 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) obecnie stosowaną interwencją jest kontynuacja leczenia SSA. [4]

Tabela 22 Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (Signifor®) wg opinii ekspertów klinicznych [4]

Interwencja	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński Konsultant wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała Szpital Kliniczny Im. H. Świątcickiego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Obecnie stosowane	„Oktreotydy LAR, Lanreotydy Autogel”	„SSA (oktreotydy, lanreotydy)”	„Klasyczne analogi somatostatyny (SSA)”
Najtańsze	Jak wyżej	„SSA”	„SSA”
Najsukuteczniejsze	Nie wskazano	„SSA”	„SSA”

„Eksperci jako opcjonalną terapię stosowaną w leczeniu akromegalii u dorosłych pacjentów u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia oraz którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej po ≥ 6 miesiącach leczenia analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu (...) jednogłośnie wskazali na analogii somatostatyny (oktreotydy, lanreotydy)”. [4]

Jeden z ekspertów zasugerował do rozważenia radioterapię jako opcjonalną terapię dla wskazania wnioskowanego w analizach dla produktu Signifor®.

Jednak zaznaczył, że „efekty są odległe w czasie (zwykle kilka lat), a chorego należy odpowiednio leczyć do czasu uzyskania efektu radioterapii”. [4]

Ponadto, autorzy analizy weryfikacyjnej dla produktu *Signifor*[®] uważają, że jako komparatory należy rozważyć leczenie skojarzone z wykorzystaniem SSA + bromokryptyny lub radioterapię. Jednak, żaden z ekspertów nie wskazał agonistów dopaminy jako możliwego komparatora, co za tym idzie można uznać, że bromokryptyna nie jest stosowana w tym wskazaniu. Tylko jeden ekspert wskazał radioterapię jako możliwy komparator, jednak od razu zaznaczył, że na efekty takiego leczenia trzeba długo czekać. [4]

W związku z powyżej przedstawioną argumentacją należy uznać, że kontynuacja leczenia SSA we wnioskowanym wskazaniu będzie adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji (PEG).

Przy czym zgodnie z Informacjami zamieszczonymi w ChPL dla produktu *Somavert*[®] oraz w wytycznych klinicznych, stosowanie pegwisomantu w terapii akromegalii jest zasadne w przypadku nieskuteczności wymienionych wcześniej metod leczenia (tj. leczenia chirurgicznego i/lub radioterapii oraz terapii farmakologicznej: analogi somatostatyny). Zatem żadna z w/w wymienionych nie zostanie w pełni zastąpiona przez wnioskowaną technologię (tj. pegwisomant), możliwe jest jedynie uzupełnienie wyżej wymienionych terapii przez wnioskowaną technologię w uzasadnionych przypadkach.

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [3] często w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, technologią opcjonalną jest najlepsza terapia podtrzymująca (ang. *best supportive care*, BSC) lub technologia o skuteczności placebo. A, zatem, biorąc pod uwagę powyższe, jako technologię alternatywną należy rozważyć placebo lub najlepszą opiekę medyczną.

W celu ustalenia skuteczności leczenia SSA w grupie pacjentów, u których wcześniejsze leczenie SSA nie doprowadziło do normalizacji IGF-1 przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie przeglądów systematycznych w bazie medycznej *PubMed*. [12.3]

Łącznie odnaleziono 26 opracowań z czego szczegółowo przeanalizowano najbardziej aktualny przegląd systematyczny *Colao 2016*, który analizuje i próbuje uwzględnić różnice we wskaźnikach odpowiedzi na leczenie SSA. Wyszukiwanie objęło badania opublikowane między 1990 a 2015 rokiem. Odnaleziono 190 opracowań oceniających wpływ SSA na kontrolę biochemiczną akromegalii. Do przeglądu zostały włączone badania, które oceniały skuteczność SSA u pacjentów po zabiegu chirurgicznym, po radioterapii lub po innej terapii farmakologicznej oraz w których jako punkt końcowy oceniana była normalizacja stężenia IGF-1 i/lub GH. Założone

kryteria włączenia do analizy spełniały 33 badania, z czego 18 dotyczyło leczenia okreotydem, a 15 leczenia lanreotydem. Do przeglądu zostały włączone badania *open-label*, prospektywne, retrospektywne oraz RCT. Po analizie przeglądu należy zauważyć, że żadne z uwzględnionych badań RCT nie oceniało skuteczności leczenia SSA, u pacjentów którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie SSA.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badania RCT (H2H) bezpośrednio porównującego pegwisomant z SSA we wnioskowanej populacji. Udało się jedynie zidentyfikować badanie obserwacyjne (polskie) z grupą kontrolną (*Zgliczyński 2007*) [106], w którym PEG jest porównywany z SSA.

Wyniki badania *Zgliczyński 2007* wskazują, że dalsze leczenie analogami SSA po ich wcześniejszej nieskuteczności nie powoduje poprawy stężenia IGF-1. Po 12 tygodniach leczenia stężenie IGF-1 było istotnie niższe w grupie leczonej PEG w porównaniu z wartościami wyjściowymi (604 vs 1270 ng/ml) oraz w porównaniu z grupą kontrolną, która kontynuowała leczenie SSA (604 vs 1330), natomiast w grupie leczonej SSA stężenie IGF-1 nie zmniejszyło się w porównaniu do wyników wyjściowych (1270 ng/ml w okresie wyjściowym oraz 1330 ng/ml po 12 tyg.). A zatem należy stwierdzić, iż kontynuacja leczenia SSA ma w tej populacji skuteczność placebo.

Potwierdza to również badanie *Gadelha 2014* (włączone do raportu dla preparatu *Signifor®*), gdzie porównywano leczenie pasyreotydem (*Signifor®*) z leczeniem okreotydem/lanreotydem. W grupie kontrolnej – otrzymującej SSA – u żadnego pacjenta (0%) nie doszło do kontroli biochemicznej (GH <2,5 µg/l oraz normalizacji IGF-1), potwierdzając tym samym, że kontynuacja SSA jest technologią o skuteczności placebo. [34]

W związku z powyższym komparatorem w analizie klinicznej dla ocenianej interwencji będzie:

- technologia o skuteczności placebo (tj. kontynuacja leczenia SSA, pomimo iż wcześniej nie wykazały one skuteczności w normalizacji stężenia IGF-1)
- lub placebo.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych powyższe założenie wydaje się być prawidłowe (oraz konserwatywne, ponieważ odsetki pacjentów, u których wykazano normalizację IGF-1 z badania RCT *Trainer 2000* z grupy placebo wynoszą 10% - a zatem są dużo większe niż wyniki dla SSA z badania *Gadelha 2014*). W analizie ekonomicznej jako komparator uwzględniona zostanie kontynuacja leczenia SSA. Powyższe założenie zostało ponadto zweryfikowane opinią ekspertów medycznych. [65]

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [86], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [3] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

8.2 Świadczenia alternatywne

8.2.1 Sandostatin LAR® – Charakterystyka produktu leczniczego [22]

Grupa farmakoterapeutyczna: Grupa farmakoterapeutyczna: Somatostatyna i jej analogi, kod ATC: H01CB02

Mechanizm działania: Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez wewnątrzwydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

Postać farmaceutyczna: Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań Proszek: proszek barwy białej lub białej z odzieniem żółtego. Rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań: przejrzysty roztwór, bezbarwny lub o barwie lekko żółtej lub brązowej. Produkt leczniczy Sandostatin LAR jest długo działającym wstrzyknięciem depot zawierającym oktreotyd. Proszek (mikrogranulki do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań) należy dodać do rozpuszczalnika bezpośrednio przed wstrzyknięciem domięśniowym. Produkt leczniczy Sandostatin LAR zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, tzn. zasadniczo jest wolny od sodu.

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. Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, np. rakowiakami z cechami zespołu rakowiaka. Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita. 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.

Dawkowanie i sposób podania: Akromegalia - Zaleca się rozpoczęcie leczenia od podawania produktu Sandostatin LAR w dawce 20 mg co 4 tygodnie przez 3 miesiące. Pacjenci przyjmujący podskórnym (sc.) produkt leczniczy Sandostatin mogą rozpocząć leczenie produktem Sandostatin LAR następnego dnia po ostatnim podaniu podskórnym produktu Sandostatin. Następnie należy dostosować dawkę produktu na podstawie stężenia w surowicy hormonu wzrostu (ang. GH - growth hormone) i Insulinopodobnego czynnika wzrostu 1/somatomedyny C (ang. IGF-1 - insulin-like growth factor) oraz objawów klinicznych. 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 mikrogramy/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. U pacjentów, u których stężenie GH utrzymuje się stale poniżej 1 mikrograma/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.

Sposób podawania Produkt leczniczy Sandostatin LAR może być podawany wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Kolejne wstrzyknięcia domięśniowe należy wykonywać w lewy lub prawy mięsień pośladkowy

Zdarzenia niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia oktreotydem należą zaburzenia ze strony żołądka i jelit, zaburzenia ze strony układu nerwowego, zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Do działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej podczas badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu należały: biegunka, bóle brzucha, nudności, wzdęcia, bóle głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i zaparcia. Innymi, często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, miejscowy ból, błotko żółciowe, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia

hormonu pobudzającego tarczycę [TSH], zmniejszenie stężenia całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4), luźne stolce, zaburzenia tolerancji glukozy, wymioty, osłabienie i hipoglikemia.

8.2.2 Somatuline AUTOGEL® – Charakterystyka produktu leczniczego [24]

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony hamujące wzrost: kod ATC: H01CB03

Mechanizm działania: Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Podobnie jak somatostatyny, lanreotyd jest inhibitorem różnych funkcji endokrynych, neuroendokrynych, egzokrynych i parakrynych. Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów somatostatyny (SSTR) 2 i 5, oraz obniżone powinowactwo do ludzkich receptorów SSTR 1, 3 i 4. Uważa się, że działanie preparatu na receptory SSTR 2 i 5 jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za zahamowanie wydzielania GH.

Postać farmaceutyczna: Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce. Biały do jasnożółtego preparat o półstałej konsystencji.

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy Somatuline Autogel jest przeznaczony do długotrwałego leczenia 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. Produkt leczniczy Somatuline Autogel jest wskazany do leczenia objawów związanych z akromegalią oraz w leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynymi.

Dawkowanie i sposób podania: Zalecana dawka początkowa wynosi od 60 do 120 mg podawana co 28 dni. Następnie należy modyfikować dawkę leku w zależności od odpowiedzi pacjenta (mierzonej złagodzeniem objawów i (lub) obniżeniem GH i (lub) IGF-1). W przypadku nie uzyskania pożądanej odpowiedzi, dawkę leku można zwiększyć. W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej (manifestującej się obniżeniem stężenia GH poniżej 1 ng/ml, normalizacją stężeń IGF-1 i (lub) ustąpieniem objawów) dawkę leku można zmniejszyć.

Sposób podawania – Preparat należy wstrzykiwać głęboko podskórnie w górny zewnętrzny kwadrat pośladka.

Zdarzenia niepożądane: Najczęściej występujące działania niepożądane podczas leczenia lanreotydem to zaburzenia ze strony przewodu

pokarmowego (najczęściej zgłaszano przemijającą biegunkę i ból brzucha, zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego), kamice żółciową (często bezobjawową) oraz reakcje w miejscu podania (ból, guzek lub stwardnienie).

9 Efekty zdrowotne

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [3] ocenianymi efektami zdrowotnymi w analizie klinicznej powinny być istotne klinicznie punkty końcowe:

- Odnoszące się do śmiertelności;
- Odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby;
- Odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia.

Ponadto punkty końcowe raportowane w analizach powinny:

- Być zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego;
- Dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu;
- Odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami;
- Mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych.

Do wyboru odpowiednich punktów końcowych posłużono się opracowaniami dotyczącymi leczenia akromegalii oraz wynikami badań, które zostały zidentyfikowane.

W przypadku, gdy ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, konieczne jest wiarygodne wykazanie ich związku z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. [3]

Najważniejszym punktem końcowym opisanym w odnalezionych badaniach była normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy pacjentów poddanych leczeniu pegwisomantem, której dotychczas nie udało się osiągnąć za pomocą analogów somatostatyny. Pomimo, iż poziom stężenia IGF-1 w surowicy jest parametrem laboratoryjnym, czyli stanowi zastępczy punkt końcowy, jest on głównym miernikiem aktywności akromegalii wykorzystywanym w badaniach klinicznych i w rutynowej praktyce. Należy również podkreślić, iż głównym celem leczenia akromegalii jest zmniejszenie śmiertelności spowodowanej powikłaniami związanymi ze zwiększonymi stężeniami GH i IGF-1. [43]

Poniżej wykazano związek pomiędzy stężeniem IGF-1 a śmiertelnością, nasileniem choroby oraz jakością życia.

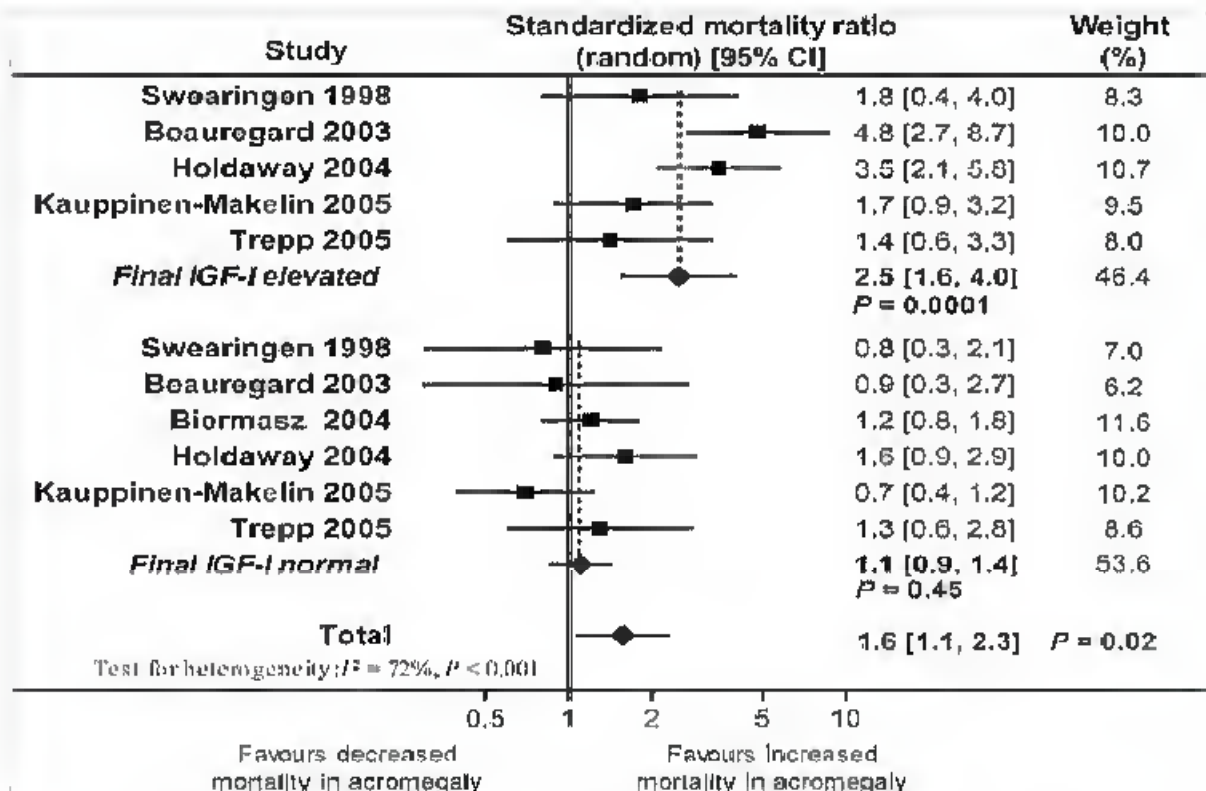
Punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności

Nieleczona akromegalia powoduje skrócenie oczekiwanej długości życia o średnio 10 lat. Ryzyko wcześniejszej śmiertelności u chorego na czynną (nie

kontrolowaną) akromegalię zwiększa się ponad dwukrotnie. Kontrolowanie akromegalii wiąże się z normalizacją stężenia GH oraz IGF-1. Z kolei normalizacja/obniżenie poziomu IGF-1 i GH skutkuje przywróceniem oczekiwanej długości życia u chorych.

Dowodem wpływu normalizacji IGF-1 i GH są wyniki metaanalizy przeprowadzonej w 2008 roku. [42]

Rysunek 2 przedstawia zależność między osiągnięciem kontroli IGF-1, a śmiertelnością (standaryzowany wskaźnik śmiertelności - SMR *ang. standardized mortality ratio*). U pacjentów, u których poziom IGF-1 nie został obniżony do normy dla wieku i płci SMR średnio wynosił 2,5 [95% CI (1,6; 4,0)], czyli był znacznie większy niż w populacji ogólnej. Pacjenci, u których udało się osiągnąć kontrolę akromegalii, poprzez normalizację poziomu IGF-1 odnotowywali wzrost standaryzowanego wskaźnika śmiertelności jedynie o 0,1 (SMR = 1,1 [95% CI (0,9; 1,4)]). Pacjenci z akromegalią, którzy osiagnęli normalizację IGF-1 cechowali się śmiertelnością na poziomie bardzo zbliżonym do SMR w populacji ogólnej. [42]



Rysunek 2 Wpływ poziomu IGF-1 na śmiertelność [42]

Ponadto, do zwiększonej śmiertelności prowadzą powikłania akromegalii. Najczęstszymi przyczynami zgonów są powikłania ze strony układu krążenia (60%), oddechowego (25%) i nowotwory (15%). W tym przypadku również

kontrola biochemiczna akromegalii wpływa korzystnie na częstość występowania powikłań. Wyniki wpływu kontroli biochemicznej na częstość występowania chorób współistniejących przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23 Wpływ kontroli choroby na powikłania [17]

Powikłania	Kontrola choroby	Częściowa kontrola	Brak kontroli choroby
Nadciśnienie tętnicze	42,9%	43,8%	60%
Cukrzyca	25,7%	31,3%	42,9%
Bezdech senny	24,3%	6,3%	28,6%
Połyki okrężnicy lub rak okrężnicy	21,4%	6,3%	22,8%
Wady pola widzenia	17,1%	12,5%	17,1%
Przerost lewej komory	12,9%	0,0%	11,4%
Kardiomiotopia lub niewydolność serca	4,3%	0,0%	8,6%

Jak wynika z przedstawionych danych cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, bezdech senny znacznie rzadziej występowały w grupie, w której kontrolowano akromegalię niż w grupie, w której nie doszło do kontroli choroby. [17]

W związku z powyższym jako punkt końcowy odnoszący się do śmiertelności w analizie klinicznej należy uznać poziom IGF-1, gdyż wykazano, iż jest to czynnik istotnie wpływający na śmiertelność w akromegalii.

Punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby

W analizie klinicznej główne znaczenie będą miały punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby.

U pacjentów, u których na podstawie objawów klinicznych można podejrzewać akromegalię należy oznaczyć stężenie IGF-1. W przypadku uzyskania wartości podwyższonych (dla wieku i płci) należy przeprowadzić test hamowania wydzielania GH po doustnym podaniu glukozy. [15] Parametry te wykorzystywane są również w ocenie przebiegu i nasilenia akromegalii. Wskaźniki te służą do biochemicznego potwierdzenia akromegalii, jednocześnie pozwalając określić stan kontroli choroby.

W związku z powyższym, w ocenie przebiegu i nasilenia choroby należy wziąć pod uwagę: normalizację stężenia IGF-1 w surowicy oraz zmiany stężenia IGF-1 w surowicy, które będą najistotniejszym punktem końcowym oceniającym skuteczność zastosowanego leczenia.

Pegwisomant jest substancją blokującą działanie GH w tkankach docelowych. Ze względu na obwodowe działanie leku stężenie GH nie może służyć do oceny jego skuteczności. [15]

Najczęstszym powodem akromegalii są guzy przysadki. Leczenie pegwisomantem nie zmniejsza rozmiarów guza, jednak wszyscy pacjenci z guzem przysadki powinni być pod stałą kontrolą w czasie leczenia, tak aby obserwować ewentualny rozrost guza. W związku z powyższym w badaniach oceniających skuteczność leczenia pegwisomantem punktem końcowym będzie również rozmiar guza.

Ponadto, biorąc pod uwagę specyfikę akromegalii, jako choroby należącej do tzw. rozpoznań ulicznych należy oceniać rozrost tkanek miękkich u chorych. W tym celu ocenia się u pacjentów zmianę/zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich.

Dodatkowo, zaburzenia metabolizmu są powszechnym następstwem insulinooporności występującej w akromegalii. Szacuje się, że cukrzyca typu 2 występuje znacznie częściej u pacjentów z akromegalią niż w populacji ogólnej. W związku z czym kluczowa jest ocena wskaźników pozwalających ocenić ryzyko powikłań cukrzycy, monitorować leczenie, a także umożliwiających określenie średniego poziomu glukozy we krwi. W związku z czym należy ocenić takie parametry jak: HbA1c, FPG (glikemia na czczo) oraz poziom glukozy.

Punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia

Jak wskazano w rozdziale 6.5.2 jakość życia u osób z akromegalią ulega znacznemu obniżeniu. Do oceny jakości życia u osób z akromegalią służy skala AcroQoL. Objawy akromegalii można ocenić skalą SSS. Mimo, że skala ta ocenia nasilenie objawów akromegalii, można ją stosować w perspektywie jakości życia, gdyż objawy takie jak: opuchlizna tkanek miękkich, bóle stawów, bóle głowy, nadmierna potliwość, zmęczenie mogą wpłynąć istotnie na ocenę jakości życia, a według badania *Rowles 2005* [85], wykazano, że część skali AcroQoL związana z wymiarem fizycznym jest skorelowana ze skalą SSS. Potwierdzeniem powyższego są opinie ekspertów medycznych, którzy stwierdzają, iż skala SSS może być skutecznie wykorzystana do oceny jakości życia chorych z akromegalią. [65]

W celu oceny jakości życia pacjentów wykorzystuje się również skalę PASQ, w której im wyższy wynik tym cięższe objawy choroby, a zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę jakości życia. [63] W skali PASQ ocenia się: ból głowy, nadmierną potliwość, ból stawów, ogólne zmęczenie, opuchliznę tkanek miękkich, mrowienie kończyn oraz ogólny stan zdrowia. [63]

Na postrzeganie jakości życia w akromegalii wpływa również kontrola choroby (normalizacja IGF-1 oraz GH). Badanie *Trepp 2005* [99] wskazuje, że pacjenci,

u których doprowadzono do kontroli akromegalii znacznie lepiej ocenili jakość życia (skala AcroQoL).

Ocena bezpieczeństwa w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach RCT i badaniach obserwacyjnych zdarzeniach/działaniach niepożądanych oraz rezygnacji/utrat z badania. Zgodnie z zapisem ChPL dla produktu leczniczego Somavert® u pacjentów z akromegalią leczonych PEG należy oznaczać stężenia aminotransferaz alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) – wyniki testów enzymów wątrobowych. [24]

W ramach analiz HTA zostaną ocenione następujące punkty końcowe:

Analiza kliniczna:

- Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy,
- Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy,
- Zmiana/zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich (rozmiar pierścionka);
- Rozmiar guza,
- Ocena jakości życia (SSS, PASQ),
- Gospodarka węglowodanowa,
- Ocena z zakresu bezpieczeństwa – zgony, rezygnacje z badania, zdarzenia/działania niepożądane, wyniki testów enzymów wątrobowych.

Analiza ekonomiczna:

- Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR).

Analiza wpływu na budżet:

- Wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ),
- Wpływ na budżet płatnika i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta),
- Organizacja systemu ochrony zdrowia,
- Aspekty etyczne i społeczne.

10 Typ badania

Do analizy głównej zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [3] badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych.

Do analizy włączone będą randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Ze względu na rzadki charakter choroby włączone zostaną również dowody o niższej wiarygodności (prospektywne badania bez grupy/z grupą kontrolną, retrospektywne badania bez grupy/z grupą kontrolną). Takie podejście jest jak najbardziej uzasadnione i zgodnie z wytycznymi AOTMiT *„W przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne.”* [3]

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną włączone dane z ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB i FDA.

11 Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie schematu PICO(S).

Tabela 24 Podsumowanie w schemacie PICO(S)

PICO(S)	
Populacja	Dorośli pacjenci z rozpoznaną akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których leczenie dostępnymi analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1, lub nie tolerowali oni takiej terapii.
Interwencja	<p>Ocenianą interwencją jest pegwisomant (produkt leżący Somavert®, (10/15 mg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, Pegwisomant należy podawać raz dziennie we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p>PEG podawany jest w zakresie zalecanych dawek, 10 mg we wstrzyknięciu podskórnym z możliwością rozszerzenia do maksymalnej 30 mg na raz dobowo na podstawie stężenia IGF-1, (początkowa dawka nasycająca 80 mg).</p> <p>Dawkę PEG należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy. [25]</p> <p>PEG podawany w monoterapii.</p>
Komparator	<p>Wybór komparatora został oparty o obowiązujące wytyczne AOTMIT [3] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [86]. Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję oraz refundowaną technologią opcjonalną. Uwzględniono również kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.</p> <p>Za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano technologię o skuteczności placebo, którą w warunkach polskich stanowi kontynuacja leczenia analogami somatostatyny (pomimo, iż wcześniej nie wykazały one skuteczności w normalizacji IGF-1). Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne [86] jak i zalecenia wytycznych AOTMIT [3].</p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badania RCT (H2H) bezpośrednio porównującego PEG z SSA we wnioskowanej populacji.</p> <p>Biorąc pod uwagę, iż kontynuacja leczenia SSA (pomimo ich wcześniejszej nieskuteczności) jest technologią o skuteczności placebo (szczegółowe dane w rozdziale 8.1) uwzględnienie w analizie klinicznej jako komparatora placebo jest założeniem prawidłowym (konserwatywnym). W analizie ekonomicznej jako komparator uwzględniono zostanie kontynuacja nieskutecznego leczenia SSA.</p>
Punkty końcowe	<p><u>Analiza kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy, • Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy, • Zmiana/zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich (rozmiar pierścionka), • Rozmiar guza, • Gospodarka węglowodanowa; • Ocena jakości życia (SSS, PASQ), • Ocena z zakresu bezpieczeństwa – zgony, rezygnacje z badania, zdarzenia/działania niepożądane, wyniki testów enzymów wątrobowych <p><u>Analiza ekonomiczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR). <p><u>Analiza wpływu na budżet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ), • Wpływ na budżet płatnika i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta), • Organizacja systemu ochrony zdrowia, • Aspekty etyczne i społeczne.

PICO(S)	
Typ badania	<p>Do analizy głównej zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [3] badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych.</p> <p>Do analizy włączone będą randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p>Ze względu na rzadki charakter choroby włączone zostaną również dowody o niższej wiarygodności (prospektywne badania bez grupy/z grupą kontrolną, retrospektywne badania bez grupy/z grupą kontrolną). Takie podejście jest jak najbardziej uzasadnione i zgodnie z wytycznymi AOTMiT „W przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne.” [3]</p> <p>Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną włączone dane z ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB i FDA.</p>

12 Załączniki

12.1 Poziom dowodów i stopień rekomendacji

Tabela 25 Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych ACG 2009 [58]

Stopień rekomendacji	Definicja
VLQ	Badania bardzo niskiej jakości – opinia eksperta z jednym bądź małą liczbą badań, bez grupy kontrolnej
LQ	Badania niskiej jakości – duża seria badań, bez grupy kontrolnej
MQ	Badania średniej jakości – jedno badanie lub mała liczba dużych badań bez grupy kontrolnej lub metaanaliz
HQ	Badania wysokiej jakości – badania z grupą kontrolną lub duża seria obszernych badań bez grupy kontrolnej z dostatecznie długim okresem obserwacji
DR	Rekomendacje zostały sklasyfikowane jako słaba, jeśli oparte były na dowodach VLQ lub LQ
SR	Rekomendacje zostały sklasyfikowane jako silne, jeśli były oparte na dowodach MQ lub HQ

Tabela 26 Poziom rekomendacji wg wytycznych AACE 2011 [47]

Poziom dowodów	Definicja
1++	Wysokiej jakości dowody naukowe (metaanalizy, przeglądy systematyczne z RCT, RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędu.
1+	Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem wystąpienia błędu.
1-	Metaanalizy, przeglądy systematyczne, RCT obciążone wysokim ryzykiem błędu.
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne z badaniami kliniczno-kontrolnymi lub kohortowymi. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne obciążone niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu oraz z wysokim prawdopodobieństwem istnienia związku przyczynowego.
2+	Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu oraz z umiarkowanym prawdopodobieństwem istnienia związku przyczynowego.
2-	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone wysokim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu oraz wysokim ryzykiem braku istnienia związku przyczynowego.
3	Badania nieanalityczne np. serie przypadków, opisy przypadków.
4	Opinie eksperckie.

Poziom dowodów	Definicja
A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT oceniane jako 1 ++, z bezpośrednim odniesieniem do populacji docelowej; lub dowody naukowe składające się głównie z badań ocenionych jako 1+, z bezpośrednim odniesieniem do populacji docelowej, i wykazujące spójność wyników.
B	Dowody naukowe składające się głównie z badań ocenionych jako 2++ z bezpośrednim odniesieniem do populacji docelowej; i wykazujące spójność wyników lub ekstrapolowane dowody naukowe z badań ocenianych jako 1++ lub 1+.
C	Dowody naukowe składające się głównie z badań ocenionych jako 2+ z bezpośrednim odniesieniem do populacji docelowej; i wykazujące spójność wyników lub ekstrapolowane dowody naukowe z badań ocenianych jako 2++.
D	Poziom dowodów naukowych 3 lub 4, lub ekstrapolowane dowody naukowe z badań ocenianych jako 2+.

12.2 Kwestionariusze SSS, PASQ, AcroQoL

Tabela 27 Kwestionariusz SSS, PASQ [85, 63]

Kwestionariusz SSSA (<i>Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly</i>)
<p>Kwestionariusz służący do oceny jakości życia u pacjentów z akromegalią składający się z 5 podskal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opuchlizna tkanek miękkich, • bóle stawów, • bóle głowy, • nadmierne potliwość, • zmęczenie <p>Obejmuje on punktację od 0 do 8 punktów. Maksymalny wynik jaki można uzyskać to 40 punktów, który wskazuje na poważne i upośledzające objawy choroby.</p>
Kwestionariusz PASQ (<i>Patient-Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire</i>)
<p>Kwestionariusz specyficzny dla akromegalii, który składa się z 6 pytań punktowanych 0-8 pkt. i jednego dodatkowego pytania (7-go) odnoszącego się do ogólnego stanu zdrowia, bazującego na poprzednich sześciu pytaniach, punktowanego 0-10 pkt. Pierwsze sześć pytań ocenia objawy, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ból głowy, • nadmierne potliwość, • bóle stawów, • ogólne zmęczenie, • opuchlizna tkanek miękkich oraz odrętwienie, • mrowienie kończyn. <p>Maksymalny wynik uzyskany na podstawie 6 pytań wynosi 48 punktów i wskazuje ciężkie objawy choroby. Zmniejszenie wyniku wskazuje poprawę jakości życia</p>

Skala składa się z 22 pytań. Pacjenci odpowiadają na pytania i oceniają dany obszar/zagadnienie w skali od 1 do 5. Pytania mierzą częstotliwość występowania (zawsze, najczęściej, czasami, rzadko, nigdy) lub stopień zgodności (całkowicie zgadzam się, umiarkowanie się zgadzam, ciężko powiedzieć, umiarkowanie się nie zgadzam, całkowicie się nie zgadzam). [9]

Tabela 28 Skala AcroQoL

Pytanie/zagadnienie	1	2	3	4	5
Moje nogi są słabe					
Czuje się źle					
Jestem przygnębiony					
Wyglądam okropnie na zdjęciach					
Unikam wychodzenia z przyjaciółmi z powodu mojego wyglądu					
Staram się unikać towarzystwa					
Wyglądam inaczej w lustrze					
Czuje się odrzucony przez ludzi z powodu mojej choroby					
Mam problem z wykonywaniem zwykłych czynności					
Ludzie patrzą na mój wygląd					
Niektóre części mojego ciała (nos, stopy, dłonie) są zbyt duże					
Mam problem z używaniem rąk np. do szycia czy używania narzędzi					
Choroba wpływa na moją wydajność podczas pracy lub w zwykłych zadaniach					
Mam bóle stawów					
Zwykle jestem zmęczony					
Chrapie nocą					
Trudno mi wypowiadać słowa ze względu na rozmiar mojego języka					
Mam problemy z relacjami seksualnymi					
Czuje się chory					
Zmiany fizyczne spowodowane moją chorobą rządzą moim życiem					
Nie mam ochoty na seks					
Czuje się słaby					

12.3 Strategia wyszukiwania

Tabela 29 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 02.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	lanreotide	971
#2	lanreotide [Supplementary Concept]	634

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#3	L-Threoninamide, 3-(2-naphthalenyl)-D-alanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinyl-, cyclic (2-7)-disulfide	1
#4	188Re-lanreotide	971
#5	BIM 23014 OR BIM-23014 OR BIM 23014C	996
#6	lanreotide-SR	971
#7	DC 13-116 OR DC13-116 OR DC-13-116	971
#8	lanreotide acetate	971
#9	Somatulin	972
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	997
#11	octreotide	9644
#12	"Octreotide"[Mesh]	7079
#13	SMS 201-995 OR SMS 201 995 OR SMS 201995 OR SM 201-995 OR SM 201995	9758
#14	Sandoz 201-995 OR Sandoz 201 995 OR Sandoz 201995	9645
#15	Compound 201-995 OR Compound 201 995 OR Compound 201995	9645
#16	SAN 201-995 OR SAN 201 995 OR SAN 201995	9645
#17	Octreotide Acetate	9645
#18	Octreotide Acetate Salt	9645
#19	Sandostatine	9648
#20	Sandostatin	9735
#21	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	9845
#22	somatostatin analog	2016
#23	#10 OR #21 OR #22	11075
#24	acromegaly	9872
#25	"Acromegaly"[Mesh]	8068
#26	Somatotropin Hypersecretion Syndrome	191
#27	Inappropriate GH Secretion Syndrome	16
#28	Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome	69
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	10 052
#30	#23 AND #29	1409

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#31	#30 Filters: Systematic Reviews	26

13 Spis tabel

Tabela 1 Kryteria diagnostyczne akromegalii [47].....	11
Tabela 2 Objawy akromegalii [15].....	13
Tabela 3 Powikłania akromegalii [15].....	13
Tabela 4 Zapadalność na akromegalię [51].....	15
Tabela 5 Chorobowość w akromegalii [51].....	16
Tabela 6 Monitorowanie powikłań według PTE [15].....	21
Tabela 7 Leczenie akromegalii - Wytyczne Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, 2014	22
Tabela 8 Uwzględnienie pozycji pegwisomantu w zagranicznych wytycznych klinicznych leczenia akromegalii	23
Tabela 9 Leki refundowane w Polsce we wskazaniu akromegalia [67]	28
Tabela 10 Kryteria włączenia publikacji dotyczących epidemiologii akromegalii	33
Tabela 11 Chorobowość w akromegalii [51]	33
Tabela 12 Kryteria włączenia	35
Tabela 13 Dane populacyjne oraz dane dotyczące skuteczności technologii medycznych stosowanych u pacjentów z akromegalią.....	37
Tabela 14 Akromegalia - dane epidemiologiczne wraz z danymi o skuteczności I i II linii leczenia	39
Tabela 15 Kalkulacja populacji docelowej - wariant 1	41
Tabela 16 Kalkulacja populacji docelowej - wariant 2	43
Tabela 17 Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego [76]	44
Tabela 18 Oceniana interwencja Somavert [®] [25].....	49
Tabela 19 Rekomendacje Prezesa AOTMIT dla pegwisomantu Somavert [®]	50
Tabela 20 Rekomendacje refundacyjne dla pegwisomantu.....	52
Tabela 21 Decyzje refundacyjne dla leku Somavert [®] dla dawek 10 mg i 15 mg [31].....	53
Tabela 22 Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (Signifor [®]) wg opinii ekspertów klinicznych [4].....	58
Tabela 23 Wpływ kontroli choroby na powikłania [17].....	67
Tabela 24 Podsumowanie w schemacie PICO(S)	71
Tabela 25 Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych ACG 2009 [58].....	73
Tabela 26 Poziom rekomendacji wg wytycznych AACE 2011 [47].....	73
Tabela 27 Kwestionariusz SSS, PASQ [65, 63]	74
Tabela 28 Skala AcroQoL.....	75
Tabela 29 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 02.02.2018 r.)	75

14 Referencje

1. Abu Dabrh AM, Asi N, Farah WH, Mohammed K, Wang Z, Farah MH, Prokop LJ, Katznelson L, Murad MH. Radiotherapy versus radiosurgery in treating patients with acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2015 Aug;21(8):943-56
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMIT); www.aotm.gov.pl
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych | Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wytyczne oceny technologii medycznych, Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
4. Analiza weryfikacyjna dla Signifor, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/090/AWA/OT,4351.28_2017_Signifor_AWA_2017.09.22.pdf dostęp: 07.11.2017
5. Arosio M, Reimondo G, Matchiodi E, Berchiolla P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grottoh S, Losa M, Cannavò S, Minute F, Montini M, Bondanelli M, De Menis E, Martini C, Angeletti G, Velardo A, Perli A, Faustini-Fustini M, Tita P et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2012; 167: 189-198.
6. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group). <http://www.awmsg.org/> [data dostępu: 20.01.2018].
7. AWMSG; rekomendacja Somavert® 2017
8. Ayuk J, Sheppard M.. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord* (2008) 9:33-39
9. Badia X., Webb S., Prieto L., Lara N. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL); Health and Quality of Life Outcomes. 2004; 2
10. Barkan A, Bronstein MD, Bruno OD et al. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. *Pituitary* 2010;13:168-175.
11. Baroni MG, Giorgino F, Pezzono F et al. Italian Society for the study of Diabetes (SID)/ Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2016, Feb; 39 (2): 235-55.
12. Berg C, Petersenn S, Lahner H et al.; Investigative Group of the Heinz Nixdorf Recall Study and the German Pegvisomant Observational Study Board and Investigators. 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*. 2010 Aug;95(8):3648-56.
13. Bex M, Abs R, Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, Malter D. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 399-409.
14. Bolañoski M, Bar-Andziak E, Kos-Kudła M | wsp. Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Przygotowanie analogami somatostatyny do leczenia operacyjnego akromegalii, *Endokrynologia Polska* 2007; 58(4): 350-355
15. Bolañoski M, Ruchała M, Zgliczyński M i wsp. Akromegalia - nowe spojrzenie na pacjenta. Polskie propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii w świetle aktualnych doniesień. *Endokrynologia Polska*, 2014; 65 (4): 326-331
16. Bolañoski M, Zatońska K, Kaluzny M, Zielinski G, Bednarek-Tupikowska G, Bohdanowicz-Pawlak A, Daroszewski J, Szymczak J, Podgorski JK. A follow-up of 130 patients with acromegaly in a single centre. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006 Dec;27(6):828-32.
17. Bonert V, Carmichael J, Mamelak A, Broder MS, Neary MP, Chang E, Ludlam WH, Cherepanov D. Biochemical Control and Comorbidities in a US Acromegaly Registry; FRI-459; ENDO 2015 Annual Meeting, March 6, 2015, San Diego, CA, USA;
18. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) <http://www.cadth.ca/> [data dostępu: 20.01.2018].

19. Caron P. et al., Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study, *Pituitary* (2016) 19:149–157
20. Chanson P., et.al., French consensus on the management of acromegaly. *Annales d'Endocrinologie* 70 (2009) 92–106
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dostinex®
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatyn LAR®
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Signifor®
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline AUTOGEL®
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego SOMAVERT®
26. Chisalița S., Dahlström U., Arqvist H., Alehagen U., Increased IGF1 levels in relations to heart failure and cardiovascular mortality in an elderly population: Impact of ACE inhibitors, *European Journal of Endocrinology* (2011) 165; 891-898
27. Choroby rzadkie, UE; https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy_en [dostęp: 20.01.2018]
28. Clinical Commissioning Policy: Pegvisomant for acromegaly as a third-line treatment (adults) <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/12/clin-comm-pol-16050P.pdf> [dostęp: 20.01.2018]
29. Colao A, Auricemma RS, Pivonello R, i in. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary*. 2016;ah; 19(3):235–247
30. Cordido F. i wsp., Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly, *Endocrinol Nutr*. 2013; 60(8): 457;e.1- 15.
31. Dane udostępnione przez Firmę Zlecającą, 11.02.2018
32. Endocrine Society. <https://www.endocrine.org/> [dostęp: 20.01.2018].
33. Fuss-Chmielewska J, Rosiak A, Płazerek H, i in. Biochemiczna ocena skuteczności leczenia pacjentów z akromegalią, *Folia Medica Lodziensia*, 2014; 41(2):181–194
34. Gadelha et al., Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial; *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Nov;2(11):875-84. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70169-X. Epub 2014 Sep 24.
35. Gheorghiu ML. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):154-168. doi: 10.1007/s11102-016-0783-5. Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly.
36. Giustina A, Ambrosio MR, Beck Peccoz B et al. Use of Pegvisomant in acromegaly. An Italian Society of Endocrinology guidelines. *J Endocrinol Invest* 2014, 37: 1017-1030.
37. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D et al. A consensus on the Medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Apr;10(4):243-8.
38. Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.) <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-1.5.html> (ostatni dostęp 02.11.2017).
39. HAS (Haute Autorite de Sante) <http://www.has-sante.fr/> [data dostępu: 16.10.2017].
40. HAS, rekomendacja Somavert®, 2004
41. HAS, rekomendacja Somavert®, 2014
42. Holdaway I., Bolland M., Gamble G., A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly; *European Journal of Endocrinology* (2008) 159 89–95
43. Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych 2017, *Medycyna Praktyczna* 2017; Akromegalia

44. IRF (Institute for Rational Farmakoterapi) <http://www.irf.dk/en/> [data dostępu: 20.01.2018].
45. Jarzab B. Rozdział „Choroby podwzgórza i przysadki” z podręcznika „Choroby wewnętrzne.” pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika; Medycyna Praktyczna; Kraków, 2012.
46. Kasuki L, Volschan I, Gadelha MR. Evidence-based guidelines in acromegaly: implications on the clinic, Expert Review of endocrinology & Metabolism, 2016, vol 11, no 2, 171-171
47. Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM et al. American Association of Clinical Endocrinologist Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of Acromegaly – 2011 Update. Endocr Pract. 2011; 17 (suppl 4).
48. Katznelson L, Laws ER, Melmed S et al. Acromegaly: And Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab., November 2014, 99 (11): 3933-3951.
49. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Mäkkänen H, Löyttyneemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J & Voutilainen E, A nationwide survey of mortality in acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005 90 4081–4086
50. Krzentowska-Korek A, Golkowski F, Baldys-Waligórska A, Hubalewska-Dydejczyk A. Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly. Pituitary. 2011 Jun;14(2):157-62.
51. Lavrentaki A, Paluzzi A., Wass J., Karavitaki N., Epidemiology of acromegaly: review of population studies, Pituitary 2017; 20: 4-9
52. Lekki sierocne; http://www.orpha.net/orphacom/cahlers/docs/GB/llst_of_orphan_drugs_in_europe.pdf
53. Libura M., Władysław M., Małowiecka M., Grabowska E., Gałązka-Sobotka M., Gryglewicz J., Choroby rzadkie w Polsce - stan obecny i perspektywy, Warszawa, 2016, Uczelnia Łazarskiego, https://www.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/dokumenty/Instytutu/Choroby_rzadkie_w_Polsce_Stan_obecny_i_perspektywy.pdf [dostęp: 20.01.2018]
54. Lim EM, Australian Prescriber. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/drug-treatment-of-pituitary-tumours#management> [dostęp: 20.01.2018.]
55. Lizis-Kolus K., Kowalska A., Akromegalia, Eskułap Świątokrzyski 2008, nr 10 [<http://www.oil.org.pl/xml/oil/oil50/gazeta/numery/n2008/n200810/n20081007>] data dostępu: 28.09.2017
56. Maliszewska K., Krętkowski A., Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w akromegalii. Przegląd Kardiodiabetologiczny 2009; 4, 2: 90-93
57. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):273-88.
58. Melmed S, Colao A, Barkan A et al. Guidelines for Acromegaly Management: an Update. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May;94(5):1509-17.
59. Melmed S., et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications: Pituitary (2013) 16: 294-302
60. MZ stworzy narodowy plan dla chorób rzadkich, w rynekapteki.pl; <http://www.rynekapteki.pl/polityka-lekowa/mz-stworzy-narodowy-plan-dla-chorob-rzadkich,18761.html> [dostęp: 20.01.2018]
61. Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich, <http://www.mz.gov.pl/leczenie/choroby-rzadkie/narodowy-plan-dla-chorob-rzadkich/>, [dostęp: 20.01.2018]
62. National Health Service Drug Tariff for England and Wales/Anglia/Wallia; [http://www.drugtariff.nhsbsa.nhs.uk/#/00371022-DD/DD00370361/Part VIII A products D](http://www.drugtariff.nhsbsa.nhs.uk/#/00371022-DD/DD00370361/Part%20VIII%20products%20D)
63. Neggers SJCM, van Aken MO, de Herder WW, et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008;93(10):3853-3859.
64. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) <https://www.nice.org.uk/> [data dostępu: 16.10.2017].
65. NUEVO HTA. Konsultacje merytoryczne dotyczące leczenia pacjentów z akromegalią. Kraków 2018 r.
66. Obołończyk Ł., Sleklerska-Hellmann M., Berendt-Obołończyk M., Sworczak K., Objawy i schorzenia przewodu pokarmowego w przebiegu endokrynopatii, Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 3, 199-212

67. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2017.129).
68. Orlewska E. i wsp., Wyniki fazy retrospektywnej badania obserwacyjnego Lanro-Study oceniającego zużycie zasobów ochrony zdrowia w populacji polskich pacjentów z akromegalią, leczonych preparatem Somatuline AUTOGEL; *Borgis - Nowa Medycyna* 3/2012, s. 39-46
69. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) <http://www.pbs.gov.au/info/industry/llisting/participants/pbac> [data dostępu: 20.01.2018].
70. PBAC Recommendation, NOVEMBER 2016 PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS
71. Pegvisomant in the management of Acromegaly, April 2005. <http://www.fundingrequests.cscsu.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/06/15-Pegvisomant-for-Acromegaly.pdf> [dostęp: 20.01.2018.]
72. Pegvisomant w rozpoznaniach ICD-10: D35.0 i D44.3 - Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgony na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013, Warszawa, grudzień 2013 - http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/280/RPT/Raport_Pegvisomant_AOTM-BP-431-20-2013.pdf
73. Pegvisomant we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D35.2 (nowotwór niezłośliwy (przysadka) - Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, Warszawa, marzec 2014 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/018/RPT/Raport_Pegvisomant_AOTM-BP-431-2-2014.pdf [dostęp: 20.01.2018.]
74. PHARMAC lista leków rekomendowanych, <https://www.pharmac.govt.nz/2012/11/19/2012-11-19%20Hospital%20Pharmaceuticals%20Consultation.pdf>
75. Pituitary Adenomas. August 2012, Alberta Health Service, Clinical Practice Guideline CNS-006, version 2: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cns006-pituitary-adenomas.pdf> [dostęp: 20.01.2018.]
76. Projekt programu lekowego: „LECZENIE AKROMEGALII PEGWISOMANTEM (ICD-10 E22.0)” dostarczony przez firmę Zlecającą (Pfizer).
77. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) <https://www.pharmac.govt.nz/about/committees/ptac/> [data dostępu: 20.01.2018].
78. Public summary of opinion on orphan designation - Pegvisomant for the treatment of acromegaly, EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006174.pdf [dostęp: 20.01.2018]
79. Rekomendacja AWMSG 2006, Final Appraisal Recommendation, Advice No: 3613 - October 2013
80. Rekomendacja CADTH, Final Recommendation and reconsideration and reasons for recommendation, Pegvisomant.
81. Rekomendacja nr 100/2014 z dnia 31 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie pegvisomantu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: D35.2 (nowotwór niezłośliwy (przysadka)), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej
82. Rekomendacja nr 188/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie pegvisomantu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D35.0 i D44.3, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej
83. Rekomendacja nr 4/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 lutego 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert® (pegvisomant)”
84. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 58/2017 z dnia 5 października 2017r. *Signifor®*

85. Rowles S., Badia P., Shalet S., Webb S., Trainer P., Quality of Life (QOL) in Patient with Acromegaly is severely Impaired: use of a novel measure of QOL: Acromegaly Quality of LIFE Questionnaire, *J Clin Endocrinol Metab*, June 2005, 90 (6): 3337-3341.
86. 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 spożywczoego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
87. Serafin A., *Leki sieroce w: Aptekarz Polski*, dostęp: <http://www.aptekarzpolski.pl/2016/07/leki-sieroce/>; [dostęp: 20.01.2018]
88. Sesmió G, Gaztambide S, Venegas E, Pico A, Del PC, Blanco C, Torres E, varez-Escola C, Fajardo C, Garcia R, Camara R, Bernabeu I, Soto A, Villabona C, Serrallara A, Halperin I, Alcazar V, Palomera E, Webb SM. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary* 2013; 16: 115-121
89. Sharma M., Nguyen A., Brown S., Robbins R., Cardiovascular disease in acromegaly; *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2017 Apr-Jun; 13(2): 64-67.
90. Śliwczyński A., Brzozowska M., Labenda A., i in. Real-World Comorbidities, Treatment pattern and cost of patients with acromegaly in Poland based on retrospective analysis of administrative claims data. *Value In health*, 2016;k: 19(7) A682-A683.
91. SMC (Scottish Medicines Consortium) <https://www.scottishmedicines.org.uk/> [data dostępu: 20.01.2018].
92. SMC, Rekomendacja dla leku Somavert®, 2017
93. Somavert (pegwisolant) w leczeniu akromegalii – Report ws. Oceny świadczenia opieki zdrowotnej - Warszawa, styczeń 2011 - [http://wwwold.eotn.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-09-2011-pegwisolant/OT_0396_SOMAVERT_\[Pegwisolant\].pdf](http://wwwold.eotn.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-09-2011-pegwisolant/OT_0396_SOMAVERT_[Pegwisolant].pdf) [dostęp 16.10.2017.]
94. Starnoni D1, Daniel RT1, Marino L2, Pitteloud N2, Levlvier M1, Messerer M3. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Nov;158(11):2109-2121. Epub 2016 Sep 2. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis.
95. Strona Ministerstwa Zdrowia <http://www.mz.gov.pl/leki/produkty-lecznicze>
96. Szcześniak D., Jawlarczyk-Przybyłowska A., Rymaszewska J., The Quality of Life and Psychological, Social and Cognitive Functioning of Patients with Acromegaly; *Adv Clin Exp Med* 2015, 24, 1, 167-172
97. The American Association of Clinical Endocrinologist, <https://www.aace.com/> [dostęp: 20.01.2018]
98. The use of Pegvisomant in the treatment of Acromegaly. NHS Worcestershire 2013
99. Trepp R. et al., Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs controlled acromegaly using Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL), *Clinical Endocrinology* (2005) 63, 103-110
100. Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r.
101. Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r.
102. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
103. Vasilev V, Daly A, Zacharleva S et al. Management of acromegaly, *F1000 Medicine Reports* 2010, 2:54
104. Zawada N., Kunert-Radek J., Akromegalia jako problem interdyscyplinary, *Folia Medica Lodzienia*, 2011, 38/2:265-317
105. Zgliczyński W, Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu akromegalii, *Postępy Nauk Medycznych* 2/2008, s. 64-68, <http://www.czytelniamedyczna.pl/2803,postepy-w-rozpoznawaniu-i-leczeniu-akromegalii.html>

-
106. Zgliczyński W., Zdunowski P., Pegvisomant – antagonist receptoru hormonu wzrostu w leczeniu akromegalii, *Endokrynol Pol* 2007; 58 (5): 408–416)
 107. Zieliński G. Skuteczność leczenia gruczolaków przysadki mózgowej przebiegających z objawami akromegalii. *Endokrynologia Polska*. 2004; 55(1):4-11.