

## Analiza efektywności klinicznej

Pegwisomant (Somavert®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią

*Analiza Efektywności Klinicznej*

# 1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI .....	2
2.	WKŁAD PRACY .....	4
3.	INDEKS SKRÓTÓW.....	5
4.	STRESZCZENIE .....	7
5.	CEL OPRACOWANIA.....	15
6.	METODYKA DLA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....	17
6.1.	Źródła danych.....	17
6.2.	Etapy selekcji badań .....	17
6.3.	Kryteria włączenia i wykluczenia .....	17
7.	PRZEGLĄD OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....	19
8.	METODYKA DLA BADAŃ PIERWOTNYCH.....	22
8.1.	Ekstrakcja danych .....	22
8.2.	Źródła danych.....	22
8.3.	Etapy selekcji badań .....	24
8.4.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	24
8.5.	Ocena wiarygodności .....	26
8.6.	Metody analizy i syntezy danych .....	26
8.6.1.	Analiza statystyczna .....	27
8.7.	Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych .....	27
9.	WYNIKI PRZEGLĄDU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ .....	29
9.1.	Zidentyfikowane badania dla ocenianej interwencji .....	29
10.	OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (EKSPERYMENTALNEJ) PEGWISOMANTU W LECZENIU PACJENTÓW Z AKROMEGALIA.....	33
10.1.	Metodyka badań .....	33
10.2.	Populacja .....	36
10.3.	Interwencja .....	37
10.4.	Punkty końcowe .....	39
10.5.	Skuteczność kliniczna z badania RCT .....	42
10.5.1.	Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy .....	42
10.5.2.	Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy.....	45
10.5.3.	Objętość gruczołka przysadki .....	47
10.5.4.	Jakość życia .....	48
10.5.5.	Zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich.....	51
10.6.	Bezpieczeństwo.....	51
10.6.1.	Utrata pacjentów z badania .....	52
10.6.2.	Poważne zdarzenia niepożądane .....	52
10.6.3.	Zdarzenia niepożądane.....	53
10.7.	Wyniki przedłużonej fazy badania <i>Trainer 2000</i> .....	55
10.7.1.	Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy .....	55
10.7.2.	Zmiana stężenia IGF-1 w surowicy .....	56
10.7.3.	Objętość gruczołka przysadki .....	56
10.7.4.	Gospodarka węglowodanowa .....	57
10.7.1.	Bezpieczeństwo .....	58
10.8.	Podsumowanie wyników .....	60

11. OCENA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ (RZECZYWISTEJ) PEGWISOMANTU W LECZENIU PACJENTÓW Z AKROMEGALIA	64
11.1. Skuteczność praktyczna	68
11.1.1. Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy	69
11.1.2. Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy	74
11.1.3. Objętość gruczołka przysadki	78
11.1.4. Jakość życia	81
11.1.5. Gospodarka węglowodanowa oraz przebieg cukrzycy	84
11.1.6. Czynniki ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych	86
11.2. Bezpieczeństwo	88
11.2.1. Zgony	90
11.2.2. Utrata pacjentów z badania	91
11.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane	95
11.2.4. Zdarzenia niepożądane	97
11.2.5. Reakcje w miejscu iniekcji	101
11.2.6. Pozostałe zdarzenia niepożądane	103
11.2.7. Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	105
11.3. Podsumowanie wyników	109
12. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA	115
12.1. Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL)	115
12.2. Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPLIPB	118
12.2.1. FDA	118
12.2.1. EMA	119
12.2.2. URPLIPB	119
13. OGRANICZENIA	120
14. DYSKUSJA	122
15. WNIOSKI KOŃCOWE	128
16. ZAŁĄCZNIKI	130
16.1. Kwestionariusze wykorzystane w analizie klinicznej	130
16.2. Charakterystyki badań włączonych do analizy	131
16.3. Strategie wyszukiwania	155
16.4. Strategia wyszukiwania (badania nieopublikowane, serwisy internetowe)	156
16.5. Badania nieopublikowane	157
16.6. Ocena wiarygodności badań	161
16.6.1. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych za pomocą skali JADAD	161
16.6.2. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych wg kryteriów <i>Cochrane Handbook</i>	163
16.6.3. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	164
16.6.4. Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane	165
16.7. Skala oceny jakości badań wtórnych (kryteria Cook'a)	170
16.7.1. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR	172
16.8. Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach	173
16.9. Formularz ekstrakcji danych	176
17. LISTA BADAŃ WYKLUCZONYCH	177
18. SPIS TABEL	183
19. SPIS WYKRESÓW	186
20. REFERENCJE	187

## 2. Wkład pracy

[REDACTED]	
[REDACTED]	Aktualizacja analizy efektywności klinicznej* dla produktu leczniczego (Somavert®) pegwisolant w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią
[REDACTED]	Aktualizacja analizy efektywności klinicznej* dla produktu leczniczego (Somavert®) pegwisolant w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią
[REDACTED]	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną, obliczeniową oraz korektę językową

\*Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.

Data zakończenia analizy: 15.02.2018 r.

Dostosowane do treści zawartej w minimalnych wymaganiach: 23.07.2018 r.

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

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
ADR	<i>Adverse drug reaction</i>	Niepożądane działanie leku
ADMIT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD		Analiza Problemu Decyzyjnego
AcroQoL	<i>Acromegaly Quality of Life Questionnaire</i>	Kwestionariusz oceny jakości życia w akromegalii
b.d.		Brak danych
BID	<i>Two Times a day</i>	2 razy dziennie (łac. <i>bis in die</i> )
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	<i>Confidence interval</i>	Przedział ufności
DA	<i>Dopamine agonist</i>	Agoniści dopaminy
DB	<i>Double-blind</i>	Podwójne zaślepienie
DCF	<i>Data Collection Form</i>	Arkusz ekstrakcji danych
dn.		Dnia
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja ds. Leków
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>	
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Agencja ds. Żywności i Leków
g		Gram
GH	<i>Growth hormone</i>	Hormon wzrostu
GGN	<i>Upper limit normal</i>	Górna granica normy
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>	Ocena Technologii Medycznych
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor-1</i>	Insulinopodobny czynnik wzrostowy-1
ITT	<i>Intention-to-treat</i>	
max.	<i>Maximum</i>	Maksymalny
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>	Klasyfikacji Układów i Narządów
min.	<i>Minute</i>	Minuta
mg	<i>Milligram</i>	Milligram
msc	<i>Month</i>	Miesiąc
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>	Rezonans magnetyczny
MZ		Ministerstwo Zdrowia
NA	<i>Not applicable</i>	Nie dotyczy
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	<i>Number needed to treat</i>	
NNH	<i>Number needed to harm</i>	
OR	<i>Odds-ratio</i>	iloraz szans
PASQ	<i>Patient Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire</i>	
PEG	<i>Pegvisomant</i>	Pegwisomant

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
PICOS	<i>Population, intervention, comparators, outcomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PL	-	Placebo
pts	<i>Patients</i>	Pacjenci
ug	<i>Nanogram</i>	Nanogram
RB	<i>Relative benefit</i>	Korzyść względna
RR	<i>Risk-ratio</i>	Ryzyko względne
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>	Randomizowane badanie kliniczne
SSA	<i>Somatostatin analogues</i>	Analogi somatostatyny
SSS/SSSA	<i>Sign and Symptom Scores/Sign and Symptom Scores of Acromegaly</i>	Skala oceniająca nasilenie objawów/skala oceniająca nasilenie objawów w akromegalii
SAEs	<i>Serious adverse events</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	<i>Standard deviation</i>	Odchylenie standardowe
SDS	<i>Standard deviation score</i>	
SE	<i>Standard error</i>	Błąd standardowy
SMR	<i>Standardized mortality ratio</i>	Standaryzowany współczynnik śmiertelności
TEAEs	<i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia
tyg.	<i>Weeks</i>	Tygodni
URPLIPB	-	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	<i>World Health Organization</i>	Światowa Organizacja Zdrowia
ww.	-	Wyżej wymienione



## 4. Streszczenie

### Cel analizy

Celem opracowania była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pegwisomantu (Somavert®) w porównaniu z technologią o skuteczności placebo, (tj. kontynuacja leczenia analogami somatostatyny) w leczeniu dorosłych pacjentów 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.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) wraz ze wskazaniem wskaźników epidemiologicznych została przedstawiona w osobnym dokumencie. [45]

Wybrana populacja ściśle spełnia kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego [53] oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Somavert®. [15]

Za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano technologię o skuteczności placebo, którą w warunkach polskich stanowi kontynuacja leczenia analogami somatostatyny. Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowana technologia medyczna, możliwa do zastosowania w danym wskazaniu) [55], jak i zalecenia wytycznych AOTMIT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badania RCT (H2H) bezpośrednio porównującego pegwisomant (PEG) z analogami somatostatyny (SSA) we wnioskowanej populacji.

Biorąc pod uwagę, iż kontynuacja leczenia SSA (pomimo, iż wcześniej nie wykazała ona skuteczności w normalizacji stężenia IGF-1) jest technologią o skuteczności placebo (szczegółowe dane zawarto w APD [45]) uwzględnienie w analizie klinicznej jako komparatora placebo jest założeniem prawidłowym (konserwatywnym). W analizie ekonomicznej jako komparator uwzględniona zostanie kontynuacja nieskutecznego leczenia SSA.

Powyższy wybór spełniał zarówno kryteria formalno-prawne, zalecenia wytycznych AOTMIT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi), jak i został skonsultowany oraz potwierdzony opiniami ekspertów medycznych. [44]

### Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach medycznych: MEDLINE (przez PubMed); EMBASE; Cochrane Library. Sprawdzone również doniesienia ze źródeł takich jak: rejestry badań klinicznych przez ClinicalTrials.gov oraz EU Clinical Trials Register, odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, czasopisma medyczne: International Journal of Endocrinology, Endokrynologia Polska, International Journal of Endocrinology and Metabolism, European Journal of Endocrinology oraz strony organizacji: Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, European Society of Endocrinology, International Society of Endocrinology, American Association of Clinical Endocrinologists; The Endocrine Society (ENDO).

### Metodyka

Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [55.] oraz w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook) [31.]. Ocena zgodności niniejszej analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań została przedstawiona w załączniku 16.8.

Do analizy głównej zostały włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2] badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych. Włączone będą randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

## Metodyka

Ze względu na rzadki charakter choroby włączono również dowody o niższej wiarygodności. 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.”

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostały 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.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych umożliwiła skala JADAD oraz Cochrane Handbook 2011. Do oceny badań innych niż randomizowane zastosowano skalę NOS (The Newcastle-Ottawa Scale) lub skalę NICE, natomiast ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE. Analiza statystyczna została dokonana zgodnie z zasadami EBM (Evidence Based Medicine). Ilościowa synteza wyników badań pierwotnych została wykonana z użyciem programu Review Manager 5.3. oraz programu StatDirect 3. Zidentyfikowane przeglądy uznane za systematyczne zostały ocenione za pomocą skali AMSTAR.

## Wyniki wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 opublikowane, randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zaślepieniem (Trainer 2000 [66]) spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania trzech różnych dawek pegwisomantu (10, 15 oraz 20 mg, podawanych raz dziennie), w porównaniu z grupą kontrolną (placebo) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tyg. Odnaleziono również publikację Van der Lely 2001 [74] w której przedstawiono dalszą obserwację (faza extension) tych chorych w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy.

Do analizy włączono również 8 badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia (GPOS: publikacje: Berg 2010 [3], Sievers 2010 [60], ACROSTUDY (Freda 2015 [25], Brue 2009a [7], Strasburger 2018 [64]), Basavilbaso 2010 [2], Marazuela 2009 [35], Marazuela 2011 [36], Buik 2010 [11], Bianchi 2013 [5], Zgliczyński 2007 [77]), które pozwoliły także na ocenę efektywności praktycznej zastosowania pegwisomantu u chorych z akromegalią w długim okresie follow-up. Ponadto, należy podkreślić, iż prezentowane wyniki w badaniu obserwacyjnym Zgliczyński 2007 są pierwszą w Polsce analizą skuteczności leczenia pegwisomantem w przypadkach akromegalii opornej na analogi somatostatynny.

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje pacjentów z rozpoznana akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których leczenie dostępnymi analogami somatostatynny nie powodowało normalizacji IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

Zarówno w przypadku badania Trainer 2000, jak i Van der Lely 2001 nie sprecyzowano, czy włączani pacjenci byli oporni na wcześniejsze leczenie (m.in. SSA),

Wszystkie odnalezione dowody naukowe oceniały efektywność eksperymentalną oraz efektywność praktyczną pegwisomantu podawanego w monoterapii u ponad 1900 pacjentów z akromegalią, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie (tj. zabieg chirurgiczny i/lub radioterapia i/lub terapia SSA) w długim okresie obserwacji wynoszącym aż do 11 lat terapii (zakres maksymalny z badania ACROSTUDY).

W związku z powyższym można stwierdzić, że wszystkie włączone do analizy głównej badania stanowiły wiarygodne próby kliniczne przeprowadzone na licznej populacji oceniające skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo pegwisomantu w długim okresie obserwacji. Ponadto, populacja w analizowanych badaniach ściśle spełnia kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Badanie RCT Trainer 2000 otrzymało ocenę 4/5 w skali Jadad, świadcząca o wysokiej wiarygodności – jakość badania została obniżona wyłącznie z powodu braku opisu zastosowanej metody randomizacji. Ponadto, zgodnie z Cochrane Handbook 2011 badanie charakteryzowało się bardzo niskim ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek błędu.

Autorzy analizowanego badania RCT (Trainer 2000) w zakresie prezentowanego porównania (PEG vs PL) nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. W ocenie analityków, włączone badanie zaprojektowano w metodyce superiority umożliwiające wykazanie wyższości PEG nad PL.

Badania obserwacyjne również charakteryzowały się wysoką wiarygodnością. W skali NICE badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej uzyskały od 6 do 8 punktów. Wyjątek stanowiło



badanie *Basavilbaso 2010*, które otrzymało 4 na 8 możliwych punktów. Z kolei 3 badania obserwacyjne z grupą kontrolną (*Zgliczyński 2007*, *Berg 2010*, *Bianchi 2013*), oceniono za pomocą skali NOS 1 i uzyskały od 6 do 8 gwiazdek (na 9 możliwych gwiazdek).

Zastosowane w badaniach średnie dawki PEG były podobne i mieściły się w zakresie dawek zalecanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Somavert®. Tylko w badaniach *Trainer 2000* oraz *Zgliczyński 2007* lek ten stosowano w ustalonych wcześniej dawkach. W pozostałych badaniach dawka była dopasowywana indywidualnie na podstawie zmian stężenia IGF-1 w surowicy. We wszystkich włączonych badaniach do niniejszej analizy pegwisomant podawano w formie podskórnych zastrzyków.

Najważniejszym punktem końcowym opisanym w odnalezionych badaniach była normalizacja stężenia IGF-1/poziom stężenia IGF-1 w surowicy, który jest parametrem laboratoryjnym, więc należy do zastępczych punktów końcowych. Stężenie IGF-1 w surowicy jest jednym z głównych parametrów do oceny odpowiedzi na leczenie oraz oceny aktywności choroby stosowanych w badaniach klinicznych jak i w rutynowej praktyce klinicznej. Wykazano, iż stanowi on punkt końcowy, który w istotny sposób wpływa na śmiertelność w akromegalii. Ponadto, normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy przyczynia się do polepszenia jakości życia pacjentów z akromegalią. (Szczegółowe informacje zawarto w dokumencie APD [45]).

W badaniach (*Trainer 2000* oraz *Van der Lely 2001*) poddano również ocenie stężenie GH w surowicy. Zgodnie z Wytycznymi Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego z 2014 [6] ze względu na obwodowe działanie leku stężenie GH nie może służyć do oceny jego skuteczności. Pegwisomant nie wpływa na wielkość guza przysadki, więc w czasie leczenia konieczna jest kontrola jego objętości za pomocą MRI. Mając powyższe na uwadze, w niniejszej analizie uwzględniono punkt końcowy jakim jest objętość gruczolaka, a nie oceniano stężenia GH.

W badaniach *Trainer 2000*, *Zgliczyński 2007*, *Sievers 2010* oceniono również jakość życia w perspektywie oceny objawów akromegalii, którą analizowano za pomocą kwestionariuszy SSSA (ang. *Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly*) oraz PASQ (ang. *Patient Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire*).

Ponadto, w badaniach *Van der Lely 2001*, *Marazuela 2009*, *Zgliczyński 2007*, *GPOS* z publikacji *Berg 2010* poddano ocenie parametry laboratoryjne związane z rozwojem cukrzycy, co jest niezwykle istotne w przypadku chorych na cukrzycę. Dodatkowo w publikacji *Berg 2010* poddano ocenie także poszczególne czynniki ryzyka wystąpienia incydentów serwowo-naczyniowych.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe: zgony, utraty pacjentów z badania, zdarzenia/działania niepożądane, parametry życiowe, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby.

#### Skuteczność kliniczna

Wyniki dla efektywności eksperymentalnej zostały oparte na 2 publikacjach: *Trainer 2000*, *Van der Lely 2001*. Normalizację stężenia IGF-1/zmianę stężenia IGF-1 w surowicy oceniono w badaniu *Trainer 2000* (12 tyg.) oraz w jego fazie przedłużonej *Van der Lely 2001* (18 msc). Wyniki z badania *Trainer 2000* zostały przedstawione dla populacji ogółem oraz [REDACTED]

#### ❖ Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy:

Populacja ogółem: Prawdopodobieństwo wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy w grupach leczonych PEG (10 mg, 15 mg, 20 mg) jest odpowiednio: 3,97, 7,15, 8,49 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Obliczone korzyści względne są na korzyść ocenianej interwencji. Ponadto, częstość występowania normalizacji stężenia IGF-1 w dawce zmiennej PEG była również bardzo wysoka i wynosiła 64% dla oceny w 12 tyg. oraz 75% dla oceny podczas jakiegokolwiek wizyty.

Wysoką normalizację IGF-1 w surowicy osiągnięto również w fazie dodatkowej badania *Trainer 2000*, gdzie w czasie leczenia PEG przez 12 msc lub w dłuższym okresie obserwacji aż 97% pacjentów uzyskało normalizację stężenia IGF-1 (*van der Lely 2001*).

Wyniki  
wyszukiwania

Analiza  
efektywności  
eksperymentalnej  
PEG

Obliczone parametry NNT (populacja ogółem: wszystkie dawki PEG, [redacted]) wykazały niską górną wartość przedziału ufności parametru NNT dla omawianego punktu końcowego, co sugeruje zarówno istotność statystyczną jak i kliniczną wyniku.

- ❖ **Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy:**  
**Populacja ogółem:** We wszystkich trzech grupach pacjentów stosujących PEG nastąpiła znamienna redukcja stężenia IGF-1 w surowicy. Największą procentową zmianę stężenia IGF-1 we krwi odnotowano dla najwyższej stosowanej dawki pegwisomantu 62,5% (SD: 21,3%), natomiast w grupie kontrolnej była ona wielokrotnie niższa. Obliczone różnice średnich zmian procentowych były istotne na korzyść ocenianej interwencji.  
 W fazie przedłużonej (Van der Lely 2001) w poszczególnych kohortach (6, 12, 18 msc) na skutek leczenia PEG odnotowano znamiennej redukcją stężenia IGF-1 o co najmniej 50%. Redukcja ww. parametru była znamienna statystycznie względem wartości wyjściowych dla wszystkich analizowanych grup ( $p < 0,001$ ).  
**Subpopulacja pacjentów z akromegalią z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (zabieg chirurgiczny /lub radioterapia /lub terapia SSA):** Analiza zmiany stężenia IGF-1 w surowicy w podgrupie pacjentów potwierdziła zbieżne wyniki z wynikami obserwowanymi w populacji ogólnej.  
 Obliczone średnie metodą najmniejszych kwadratów dla porównania PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) wykazały znamiennej statystycznie większą redukcję stężenia IGF-1 w grupach otrzymujących PEG w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej.
- ❖ **Objętość guza przysadki:** Wielkość guza przysadki po 12 tyg. terapii PEG (niezależnie od dawki) utrzymywała się na mniej więcej stałym poziomie. W porównaniu do grupy kontrolnej w 12 tyg. jak również w fazie otwartej (extension) badania zmiana objętości gruczolaka przysadki nie była znamienna statystycznie. W publikacji Van der Lely 2001 nie wykazano związku pomiędzy czasem trwania leczenia PEG, a wielkością guza.
- ❖ **Obrzęk tkanek miękkich (rozmiar pierścionka):** W badaniu Trainer 2000 istotne zmiany w zmniejszeniu obrzęku tkanek miękkich (opuchlizny kończyn) w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano w przypadku wyższych dawek leku – 15 mg oraz 20 mg ( $p = 0,001$ ).
- ❖ **Jakość życia:** W badaniu Trainer 2000 we wszystkich grupach stosujących poszczególne dawki PEG (PEG 10 mg, PEG 15 mg, PEG 20 mg) odnotowano poprawę ogólnej jakości życia, podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano jej pogorszenie. Istotną statystycznie różnicę w porównaniu do placebo obserwowano dla całkowitego wyniku kwestionariusza SSSA. Dla podskali oceniającej zmęczenie również uzyskano znamiennej większą redukcję w liczbie punktów dla wszystkich analizowanych dawek PEG w porównaniu do grupy kontrolnej. Dla wyższych dawek PEG (15 mg i 20 mg) uzyskano znamiennej statystyczną dla podskali: opuchlizna tkanek miękkich, nadmierna potliwość. Dla pozostałych podskali nie wykazano istotności statystycznej wyników.
- ❖ **Gospodarka węglowodanowa:** W badaniu Van der Lely 2001 poziom stężenia insuliny na czczo oraz poziom stężenia glukozy na czczo we wszystkich okresach obserwacji uległ zmniejszeniu. Nie zaobserwowano istotnych zmian stężenia hemoglobiny glikowanej w poszczególnych grupach wydzielonych ze względu na okres obserwacji (6, 12 i 18 miesięcy).

#### Bezpieczeństwo: 12 tyg. okres obserwacji (Trainer 2000):

- ❖ **Utraty pacjentów z badania:** Łącznie utracono 4 pacjentów (2 w grupie kontrolnej oraz 2 pacjentów w grupie PEG 15 mg) po 12 tyg. terapii. Obliczone ryzyko względne dla porównania PEG 15 mg vs grupa kontrolna nie wykazało znamiennej statystycznej wyników.
- ❖ **Zdarzenia niepożądane:** Podczas 12 tyg. trwania badania PEG (niezależnie od dawki) był dobrze tolerowany przez pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaobserwowanymi w grupie stosującej PEG były: infekcje górnych dróg oddechowych (17,5%), bóle głowy (10%) oraz dolegliwości bólowe (8,8%). Biegunki, nudności i wzdęcia najczęściej występowały w grupie pegwisomantu w dawce 20 mg. Obliczone ryzyka względne dla porównania PEG (10 mg, 15 mg, 20 mg) vs grupa kontrolna nie wykazały istotności statystycznej wyników.

#### Bezpieczeństwo: 18 msc okres obserwacji (Van der Lely 2001):

- ❖ **Zdarzenia niepożądane:** Długoterminowa ocena profilu bezpieczeństwa PEG wykazała, że najczęstszymi odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia, ból głowy, objawy grypopochodne oraz ból. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były zgłaszane przez 11% pacjentów i na ogół miały charakter łagodny oraz nie wymagały dodatkowego leczenia.

Analiza efektywności eksperymentalnej PEG

- ❖ **Parametry laboratoryjne:** Średnie stężenia parametrów laboratoryjnych mieściły się w granicach normy na początku badania, ale nie uległy zmianie podczas trwania badania. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w parametrach życiowych, w zapisie EKG oraz RTG klatki piersiowej. Średnie stężenie cholesterolu w surowicy krwi na początku badania znajdowało się powyżej zalecanego poziomu i nie zmieniło się znacząco w czasie terapii PEG.

**Skuteczność rzeczywista:**

Wyniki dla skuteczności praktycznej zostały oparte na 8 badaniach obserwacyjnych: GPOS, ACROSTUDY, *Basavilbaso 2010*, *Marazuela 2009*, *Marazuela 2011*, *Buhk 2010*, *Bianchi 2013*, *Zgliczyński 2007*.

- ❖ **Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy:** Odsetek osób z normalizacją stężenia IGF-1 w surowicy po 3 msc leczenia wynosił 45,0%, wzrastając w dalszym okresie leczenia, osiągając po 6 msc terapii PEG wartości od 54,4% do 58,8%. Po 12 msc normalizację uzyskało od 61,4% do 67,7% pacjentów, a po 18 msc terapii odsetek normalizacji wzrósł do 84%. Z kolei, po co najmniej 5 latach leczenia normalizację IGF-1 osiągnięto u 72,6% - 80% pacjentów. Po 6 i 7 latach stosowania PEG odsetek pacjentów, którzy uzyskali normalizację był również wysoki i wynosił odpowiednio: 67,2% i 70,8% (*Strasburger 2018*). W badaniu ACROSTUDY (*Freda 2015*) u chorych, którzy otrzymywali monoterapię PEG przez średni okres wynoszący 7,5 lat (zakres: 1- 9,9 lat) normalizacja IGF-1 wyniosła odpowiednio 15% w okresie wyjściowym, 63,8% po roku oraz 65,8% po 5 latach. Obliczone na podstawie danych z badań obserwacyjnych średnie ważone odsetki wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 po 6, 24 msc oraz po co najmniej 5 latach wynosiły odpowiednio: 55% (95% CI: 51%; 59%); 62% (95% CI: 59%; 66%), 68% (95% CI: 64%; 71%) oraz 73% (95% CI: 68%; 78%).
- ❖ **Zmiana stężenia IGF-1 w surowicy:** Terapia PEG prowadziła do obniżenia stężenia IGF-1 w surowicy wyrażonej w  $\mu\text{g/l}$  we wszystkich analizowanych okresach obserwacji. Średnia procentowa zmiana względem wartości wyjściowych wyniosła od 39,5% dla 3 msc okresu leczenia (*Basavilbaso 2010*) do 63,5% dla ponad 5-letniej terapii (*Bianchi 2013*). Porównywalnie w badaniu obserwacyjnym z grupą kontrolną *Zgliczyński 2007* uzyskano 52,4% redukcję IGF-1 względem wartości wyjściowej. We wszystkich przypadkach redukcja była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).  
W przypadku badań prezentujących dane w jednostce [krotność ULN] lub [SDS] największa procentowa zmiana stężenia IGF-1 obserwowana była również w długoterminowym (powyżej 5 lat) badaniu *Bianchi 2013* (-74,7%), a najmniejsza w subpopulacji pacjentów z częściową normalizacją stężenia IGF-1 z badania GPOS (*Berg 2010*) wskazującą na redukcję o 30%.
- ❖ **Objętość gruczolaka przysadki:** Odsetki pacjentów, u których zaobserwowano wzrost objętości guza dotyczył niewielkiego odsetka chorych ( $< 1,0\%$ ) otrzymujących leczenie PEG. Wśród czynników zwiększających ryzyko wzrostu objętości guza wskazywano na: brak wcześniejszej radioterapii oraz krótszy czas trwania wcześniejszej terapii SSA. W badaniu ACROSTUDY (*Freda 2015*) po 24 msc okresie obserwacji i dłuższym u 1,8% odnotowano potwierdzony wzrost rozmiaru guza, u 0,37% chorych wzrost lub redukcję guza, z kolei u 2,4% pts zmniejszenie objętości guza. W okresie 5 letnim lub dłuższym (*Bianchi 2013*) u żadnego pacjenta nie odnotowano istotnego wzrostu guza u chorych poddanych terapii PEG.
- ❖ **Jakość życia:** W badaniu *Zgliczyński 2007* u wszystkich 5 chorych podanie PEG prowadziło do poprawy klinicznej wyrażonej w zmniejszeniu dolegliwości bólowych ze strony układu kostno-stawowego, zmniejszeniu bólów głowy oraz zmniejszeniu obrzmienia tkanek miękkich (skala SSS). Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia u pacjentów zdecydowanej poprawy samopoczucia w czasie 12 tyg. leczenia wynosił 13,08 (95% CI: 1.01; 170. 31) i wykazywał znamienność statystyczną na korzyść PEG w porównaniu do chorych kontynuujących leczenie SSA. Po 12 miesiącach (GPOS - *Sievers 2010*) terapii PEG istotną poprawę jakości życia w skali PASQ zaobserwowano w 3 podskalach: opuchlizna tkanek miękkich ( $p=0,0026$ ), parestezje ( $p=0,0003$ ) oraz osiągnięty stan zdrowia ( $p=0,0026$ ). Natomiast po zastosowanym okresie *follow-up* nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie względem wartości wyjściowych w ocenie podskali analizującej: ból głowy, pocienie się oraz ból stawów i zmęczenie. Ponadto, znamienne statystycznie wyniki uzyskano dla całkowitego wyniku wg. kwestionariusza PASQ ( $p=0,0023$ ).
- ❖ **Gospodarka węglowodanowa:** W badaniu *Zgliczyński 2007*, odnotowano zmniejszenie o średnio o 30% dawki insuliny. Podobnie w badaniu *Marazuela 2009*, w subpopulacji pacjentów, którzy w czasie terapii PEG kontynuowali leczenie insuliną odnotowano statystycznie istotne ( $p=0,008$ ) obniżenie średniej dawki insuliny (spadek z 48 U do 21 U). W badaniu *Zgliczyński 2007* poprawie uległy stężenia HbA1c. Pomimo wyraźnej tendencji do obniżenia, spadek ten nie osiągnął jednak założonego poziomu istotności statystycznej. W badaniach GPOS (*Berg 2010*) oraz *Marazuela 2009* również odnotowano redukcję

Analiza efektywności praktycznej PEG



stężenia HbA1c odpowiednio po 12 i 18 msc leczenia PEG, gdzie wykazano znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji ( $p=0,02$  oraz  $p=0,001$ ). Istotną poprawę kontroli cukrzycy zaobserwowano w odniesieniu do glikemii na czczo w badaniu *Zgliczyński 2007* oraz GPOS (tylko subpopulacja pacjentów, u których uzyskano normalizację IGF-1).

- ❖ **Czynniki ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych:** W badaniu GPOS (*Berg 2010*) po 12 msc leczenia PEG odnotowano statystycznie istotny spadek SBP względem wartości wyjściowych zarówno w populacji ogółem ( $p=0,03$ ), jak i w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali normalizację IGF-1 ( $p=0,03$ ). Ponadto, po 12 msc PEG statystycznie lepsze wyniki SBP zaobserwowano w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali pełną, a nie tylko częściową normalizację IGF-1 ( $p=0,04$ ). Nie odnotowano natomiast statystycznie istotnych zmian względem wartości wyjściowych w ocenie rozkurczowego ciśnienia krwi. W czasie zastosowanego leczenia PEG nie odnotowano znamiennych zmian w ocenie profilu lipidowego: cholesterolu całkowitego ( $p=0,51$ ), frakcji LDL ( $p=0,33$ ) oraz HDL ( $p=0,44$ ). Wskaźnik ryzyka Framingham po zastosowanym leczeniu PEG uległ istotnemu obniżeniu ( $p=0,005$ ). 61,3% pacjentów w okresie wyjściowym wykazywało umiarkowane lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe. Po 12-msc terapii PEG odsetek ten uległ istotnemu obniżeniu do wartości 50% ( $p<0,001$ ). Odsetek chorych z niskim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych z 38,7% w okresie wyjściowym, wzrósł do 50% po zastosowanej terapii ( $p<0,001$ ).

#### Bezpieczeństwo:

- ❖ **Zgony:** W 2 długoterminowych badaniach obserwacyjnych (max: 11 lat -*Freda 2015*) obserwowano bardzo niski odsetek zgonów u pacjentów otrzymujących PEG w monoterapii – od 3% w badaniu ACROSTUDY do 4% w badaniu *Marazuela 2011*. Wszystkie odnotowane zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem PEG. Średni ważony odsetek przypadków zgonów spośród obserwowanych pacjentów wyniósł 3% (95% CI: 2%; 5%).
- ❖ **Utrata pacjentów z badania ogółem:** Odsetek utraty pacjentów z badania ogółem waha się od 4% (*Marazuela 2011*) do 26,2% (*Buhk 2010*). Przeprowadzona metaanaliza z badań *Marazuela 2009*, *Buhk 2010* oraz *Marazuela 2011* wykazała, że średni ważony odsetek utraty pacjentów ogółem wyniósł 13% (95% CI: 3%; 29%).
- ❖ **Utrata pacjentów z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych:** Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów w badaniu ACROSTUDY (długi okres obserwacji, duża liczebność próby) był niski i wynosił odpowiednio 5,5% oraz 3%. Średni ważony odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (*Basavilbaso 2010*, *Marazuela 2009*) wyniósł 13% (95% CI: 6%; 22%). Z kolei średni ważony odsetek przerwania leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (*Basavilbaso 2010* i ACROSTUDY (*Freda 2015*)) wyniósł 6% (95% CI: 4%; 8%).
- ❖ **Ciężkie zdarzenia niepożądane:** Średni ważony odsetek wystąpienia przypadków ciężkich działań niepożądanych wyniósł 19% (95% CI: 16%; 22%). Badania przeprowadzone w krótkim (*Basavilbaso 2010*-6 msc), jak i długim (ACROSTUDY - $5,4\pm 2,7$  lat; zakres 0-11 lat) okresie obserwacji wskazują na podobny odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych (17,9% - 18,7%). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAEs związane z leczeniem oraz SAEs będące powodem redukcji dawki był bardzo niski i wynosił odpowiednio 1,7% oraz 0,1%.
- ❖ **Zdarzenia niepożądane:** Autorzy polskiego badania *Zgliczyński 2007* wskazują, że w analizowanym okresie obserwacji nie zanotowano działań niepożądanych. Obliczone ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (objawy) pomiędzy PEG a grupą kontrolną wynosił 0,33 (95% CI: 0,05; 2,21) i nie wykazywał znamienności statystycznej. Średni ważony odsetek wystąpienia przypadków zdarzeń niepożądanych ogółem w (*Basavilbaso 2010*, *Marazuela 2009*, ACROSTUDY (*Freda 2015*), GPOS (*Sievers 2010*)) wyniósł 42% (95% CI: 30%; 54%). Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oscylowała w przedziale od 25% (*Marazuela 2009*) do 58,1% (GPOS-*Sievers 2010*).
- ❖ **Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem:** Obliczony średni ważony odsetek wystąpienia przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (*Basavilbaso 2010*, ACROSTUDY) wyniósł 15% (95% CI: 13%; 18%).
- ❖ **Reakcje w miejscu iniekcji:** Przeprowadzona metaanaliza dostępnych danych z 4 badań (*Basavilbaso 2010*, *Marazuela 2009*, ACROSTUDY, *Blanchi 2013*) wykazała, że średni ważony odsetek wystąpienia omawianego punktu końcowego wyniósł 6% (95% CI: 2%; 11%). Największy odsetek wystąpienia u pacjentów reakcji w miejscu iniekcji obserwowano w badaniach *Basavilbaso 2010* (10,7%) oraz *Marazuela 2009* (9,1%). Przy czym w publikacji *Marazuela 2009* zaznaczono, że reakcje te były łagodne i nie wymagały dodatkowego leczenia, ponieważ ustępowały samoltnie. W polskim badaniu *Zgliczyński 2007* w czasie terapii PEG nie zanotowano istotnej nietolerancji miejscowej.



### Analiza efektywności praktycznej PEG

**Pozostałe zdarzenia niepożądane:** Pozostałe zdarzenia niepożądane analizowano w 3 badaniach (ACROSTUDY-publikacja *Freda 2015*, *Basavilbaso 2010*, *Marazuela 2009*). W badaniu *Basavilbaso 2010* (6 msc) odnotowano wystąpienie ostrej białaczki szpikowej (1 pt) oraz zespołu nerczycowego (1 pt). Z kolei w badaniu *Marazuela 2009* u 2 pacjentów wystąpił ból głowy. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu ACROSTUDY zaliczono zaburzenia żołądka i jelit (8,5%), zaburzenia naczyniowe (5,9%) oraz zaburzenia serca (6,3%).

- ❖ **Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby:** Obliczony na podstawie danych z 5 badań (ACROSTUDY, *Basavilbaso 2010*, *Marazuela 2009*, *Bianchi 2013*, *GPOS-Sievers 2010*) średni ważony odsetek wystąpienia podwyższonych wartości enzymów wątrobowych wynosił 6% (95% CI: 2%; 13%). Podwyższone wartości enzymów wątrobowych odnotowano u niskiego odsetka pacjentów tj. od 0,7% (ACROSTUDY-*Freda 2015*) do 14,3% (*Bianchi 2013*). Należy podkreślić, że w badaniu ACROSTUDY-*Freda 2015* odsetki pacjentów z 3-krotnie podwyższonym poziomem aminotransferaz były stosunkowo niskie, wynoszące 1,2%.

### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa z ChPL dla produktu Somavert®:

- ❖ Zgodnie z ChPL (Somavert®) [15] większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu było łagodnych do umiarkowanie nasilonych, ustępujących z czasem i nie wymagających przerwania leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych u  $\geq 10\%$  pacjentów z akromegalią leczonych pegwismontem należały ból głowy 25%, ból stawów 16% i biegunka 13%. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia, ustępowała samoistnie podczas dalszej terapii pegwismontem, po zastosowaniu miejscowego leczenia objawowego.

Profil bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLIPB

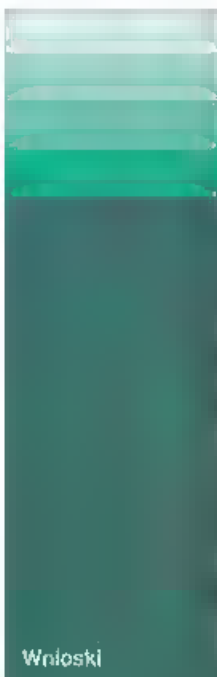
- ❖ Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA, URPLIPB nie zidentyfikowano dodatkowych (innych niż zawartych w ChPL), istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Somavert®.

### Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności eksperymentalnej dla pegwismontu w leczeniu pacjentów z aktywną akromegalią leczenia dowiedziono, że PEG wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w porównaniu z PL w osiągnięciu normalizacji stężenia IGF-1 oraz zmniejszeniu stężenia IGF-1.

Nie stwierdzono istotnych zmian w objętości guza w grupie PEG jak i w grupie kontrolnej (PL) po 12 tyg. oraz również w fazie *extension* (po 18 msc). Jakość życia uległa znaczącej poprawie już po 12 tyg. terapii. W porównaniu z grupą kontrolną, odnotowano znamienne statystycznie różnicę w całkowitym wyniku w skali SSSA oraz podskali dotyczącej zmęczenia dla każdej dawki pegwismontu. Wykazano korzystny wpływ leczenia PEG na gospodarkę węglowodanową (*Van der Lely 2001*). Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że pegwismont okazał się bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem. W badaniu RCT (*Trainer 2000*) włączonym do niniejszej analizy nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami stosującymi każdą z trzech dawek leku, a placebo.

Wyniki pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wysoką skuteczność zastosowanej terapii. Po co najmniej 5 latach leczenia normalizację IGF-1 osiągnęło u 72,6% - 80% pacjentów. Zmiana stężenia IGF-1 również uległa istotnemu zmniejszeniu względem wartości wyjściowych. W przypadku badań obserwacyjnych, także nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w wielkości guza w długoterminowej obserwacji. Poprawę jakości życia wyrażoną za pomocą kwestionariusza PASQ odnotowano również w długim okresie obserwacji 12 msc (GPOS: *Sievers 2010*). W badaniach obserwacyjnych potwierdzono, iż terapia PEG istotnie poprawia przebieg zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Zastosowanie rocznej terapii pegwismontem wpływa na istotną poprawę czynników ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych określoną na podstawie wskaźnika ryzyka Framingham, pozwalający na 10-letnią ocenę ryzyka wieńcowego. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych potwierdziła, iż PEG jest bezpiecznym preparatem w leczeniu akromegalii. W dwóch długoterminowych badaniach obserwacyjnych odnotowano bardzo niski odsetek zgonów u pacjentów otrzymujących PEG w monoterapii. Wszystkie odnotowane zgony nie były związane



z zastosowanym leczeniem PEG. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAEs związane z leczeniem oraz SAEs będące powodem redukcji dawki był również bardzo niski, a podwyższone wartości enzymów wątrobowych odnotowano u niskiego odsetka pacjentów.

Podsumowując, analiza skuteczności praktycznej na podstawie badań obserwacyjnych w długim okresie obserwacji wynoszącym do 11 lat wykazała, że PEG jest wysoce skuteczną terapią w leczeniu akromegalii u chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie. Przedstawione dowody naukowe świadczą, że oceniany produkt leczniczy (*Somavert*<sup>®</sup>) cechuje się zbliżoną skutecznością leczenia, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań klinicznych RCT. Profil bezpieczeństwa PEG w badaniach obserwacyjnych jest tożsamy z bezpieczeństwem przedstawionym w analizie efektywności eksperymentalnej.

Pegwisomant stanowi lek o udowodnionej skuteczności klinicznej w długim okresie obserwacji (około 10 lat). Potwierdzeniem tego są liczne badania obserwacyjne przeprowadzone na dużej populacji. Stanowiska eksperckie (na podstawie raportu AOTM z 2011 [62]) dot. leczenia akromegalii za pomocą pegwisomantu również wskazują, iż lek jest wysoce skuteczny w akromegalii, i powinien znaleźć zastosowanie w leczeniu przypadków opornych na podawanie SSA – to jest takich, w których nie uzyskano obniżenia stężenia IGF-1. Ponadto, pegwisomant jest wymieniany w polskich i światowych wytycznych klinicznych [6, 14, 18, 26, 38, 34] jako rekomendowana opcja terapeutyczna w leczeniu akromegalii.

Produkt *Somavert*<sup>®</sup> jest obecnie jedynym produktem, który można zaoferować w leczeniu pacjentów z akromegalią odpornych na wszystkie dostępne terapie i jest rekomendowany przez wytyczne kliniczne leczenia akromegalii. Refundacja dla produktu *Somavert*<sup>®</sup> pozwoli na uzyskanie dostępu do skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej pacjentom z akromegalią, którzy w chwili obecnej są leczeni nieskutecznie analogami somatostatyn.

## 5. Cel opracowania

---

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pegwisomantu (Somavert®) w porównaniu z technologią o skuteczności placebo, (tj. kontynuacja leczenia analogami somatostatyny) w leczeniu 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 IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

Wybrana populacja ściśle spełnia kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego [53] oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Somavert®. [15]

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). Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [55], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badania RCT (H2H) bezpośrednio porównującego PEG z SSA we wnioskowanej populacji.

Biorąc pod uwagę, iż kontynuacja leczenia SSA (pomimo, pomimo, iż wcześniej nie wykazały one skuteczności w normalizacji stężenia IGF-1) jest technologią o skuteczności placebo (szczegółowe dane zawarto w APD [45]) uwzględnienie w analizie klinicznej jako komparatora placebo jest założeniem prawidłowym (konserwatywnym). W analizie ekonomicznej jako komparator uwzględniona zostanie kontynuacja nieskutecznego leczenia SSA.

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [31], wytycznych AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [55]

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń w analizie klinicznej zgodnie z praktyką kliniczną leczenia akromegalii w Polsce przeprowadziło 3 ekspertów medycznych (lekarze ze specjalizacją w dziedzinie endokrynologii) Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie klinicznej (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku pdf [44]. W niniejszym dokumencie w przypadku wykorzystania opinii wymienionych powyżej ekspertów medycznych nie

przycaczano 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.*).

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT [1] analizę problemu decyzyjnego (APD), która zawiera opis problemu zdrowotnego m.in. uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, zaleca się przygotować w oddzielnym dokumencie. Wnioskodawca zgodnie z zaleceniami w wytycznych wraz z analizą kliniczną złożył w osobnym dokumencie APD [45], w którym zostały szczegółowo przedstawione wskaźniki epidemiologiczne odnoszące się do stanu klinicznego wskazanego we wniosku.

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



## 6. Metodyka dla opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [55] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych.

### 6.1. Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak:

- MEDLINE* (przez PubMed);
- EMBASE*;
- Cochrane Library*.

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 06.02.2018 r.

### 6.2. Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru opracowań wtórnych obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór opracowań wtórnych przeprowadzony został w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. Dobór opracowań wtórnych do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami (M.B. i J.J.) rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej (A.N.).

### 6.3. Kryteria włączenia i wykluczenia

W rozdziale zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji oraz analizowanej interwencji.

Kryteria włączenia:

- Populacja: dorośli pacjenci z akromegalią;
- Interwencja: Pegwisomant podawany we wstrzyknięciu podskórnym (niezależnie od dawkowania i schematu podawania);
- Komparator: bez ograniczeń;
- Punkty końcowe: przeglądy systematyczne analizujące istotne punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej: normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy, zmiany stężenia IGF-1 w surowicy, objętość guza przysadki jakoś życia oraz oceny bezpieczeństwa: rezygnacje z badania, zdarzenia/działania niepożądane w tym ciężkie i poważne.
- Typ badania: przegląd systematyczny, tj. spełniający 4 z 5 kryteriów Cook'a 1997 (załącznik 16.7) [17].

Kryteria wyłączenia:

- Opracowania uwzględniające punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki lub farmakodynamiki;
- Poglądowy charakter publikacji.

Przegląd uznany za systematyczny zostanie oceniony za pomocą skali AMSTAR [58]. Skalę AMSTAR charakteryzują trzy poziomy jakości metodologicznej [1, 58]:

- ≥9 punktów – przegląd systematyczny wysokiej jakości;
- ≥5 punktów – przegląd systematyczny średniej jakości;
- <5 punktów – przegląd systematyczny niskiej jakości.

Przy kalkulacji wyników posłużono się narzędziem dostępnym na stronie internetowej: [http://www.amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://www.amstar.ca/Amstar_Checklist.php).

## 7. Przegląd opracowań wtórnych

---

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dnia 06.02.2018 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „present”). Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Zamieszczono również podstawową charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań.

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia 2 przeglądów systematycznych *Moore 2009/Connock 2007* [16, 42] oraz *Grasso 2017* [28], w których oceniano efektywność kliniczną pegwisomantu w leczeniu akromegalii.

W przeglądzie systematycznym *Grasso 2017* analizowano skuteczność kliniczną pegwisomantu, analogów somatostatyny oraz agonistów dopaminy w leczeniu akromegalii. Ze względu na szereg nieścisłości (błędów metodologicznych) w przytoczonym opracowaniu, odstąpiono od przedstawienia jego wyników. Błędy wynikały przede wszystkim z nieprawidłowego przypisania rodzaju badania (*Trainer 2009, Pivonello 2007, Colao 2006, Barkan 2005, Parkinson 2003, Drake 2001*) oraz nieprawidłowego przypisania referencji (*Trainer 2009*).

Zidentyfikowano również przegląd systematyczny *Franck 2017* [24], którego celem była ocena wpływu polimorfizmu d3-receptora hormonu wzrostu [GHR] na odpowiedź na leczenie u pacjentów poddawanych terapii PEG. Ze względu na nieadekwatny cel badania w dalszej części odstąpiono od przedstawienia wyników z powyższego przeglądu systematycznego.

Uwzględniony przegląd systematyczny *Moore 2009/Connock 2007* charakteryzował się wysoką jakością metodologiczną według skali AMSTAR. (szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w załączniku 16.7.1.).

Tabela 1 Przegląd systematyczny – Moore 2009/Connock 2007 [16, 42]

Moore 2009/Connock 2007 (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 11/11 pkt.)	
Kryteria włączenia	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej i ekonomicznej pegwisomantu (PEG).</p> <p>Populacja: Pacjenci z akromegalią.</p> <p>Oceniane interwencje: Pegwisomant.</p> <p>Komparator: Inne aktywne leczenie lub brak leczenia.</p> <p>Rodzaj badania: Badania kliniczne z randomizacją i bez, serie przypadków (jeśli włączyły przynajmniej 10 osób).</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Istotne kliniczne punkty końcowe, jakość życia, koszty</li> </ul> <p>Restrykcje językowe: Brak.</p>
Wyszukiwanie	<p>Bazy medyczne: Bazy danych MEDLINE, EMBASE, CINAHL; badania w toku i abstrakty konferencyjne. Okres objęty wyszukiwaniem; do marca 2007 r.</p> <p>Łącznie zidentyfikowano 18 badań: 1 RCT, 17 badań innych niż RCT dotyczących oceny zastosowania PEG w leczeniu akromegalii.</p> <p>W zakresie efektywności klinicznej PEG włączono 1 badanie RCT: <i>Trainer 2000</i>, bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję względem placebo, w leczeniu pacjentów z akromegalią. Powyższe badanie zostało włączone do analizy efektywności eksperymentalnej.</p> <p>W przeglądzie systematycznym Moore 2000/Connock 2007 poddano analizie 17 badań innych niż RCT: <i>Barkan 2005, Jorgensen 2005, Feenstra 2005, Van der Lely 2001, Sesmito 2002, Fairfield 2002, Parkinson 2002, Parkinson 2003a, Parkinson 2003b, Parkinson 2004, Jehie 2005, Paisley 2006, Biering 2006, Colao 2006, Pivonello 2007, Schrelber 2007, Parkinson 2007</i>.</p>
Wyniki wyszukiwania	<p>Z wyżej wymienionych badań do niniejszego przeglądu włączono wyłącznie publikację <i>Van der Lely 2001</i> stanowiącą fazę dodatkową do badania <i>Trainer 2000</i>. Pozostałe badania nie zostały włączone ze względu m.in. na nieadekwatną populację, nieadekwatne punkty końcowe. Szczegółowe powody wykluczenia zawarto w załączniku 17.</p> <p>W przeglądzie systematycznym Moore 2000/Connock 2007 zaznaczono, że badanie <i>Trainer 2000</i> było prowadzone w okresie, kiedy jeszcze nie była wydana rejestracja dotycząca stosowania pegwisomantu w kolejnej linii leczenia, po niepowodzeniu innych farmakoterapii. Dlatego status chorych z tego badania w odniesieniu do występowania oporności na leczenie SSA nie jest jednoznaczny.</p>
Ocena wiarygodności	Zgodnie z zaleceniami NHS (NHS 2001).
Synteza danych	Ilościowa i jakościowa.
Źródło finansowania	West Midlands Primary Care Trusts' Levy, UK.
Wyniki analizy skuteczności klinicznej	<p><b>1. Poprawa objawów akromegalii:</b></p> <p><u><i>Trainer 2000</i></u> Wykazano istotną statystycznie w stosunku do początku badania (<math>p \leq 0,05</math>) poprawę dla następujących objawów: opuchlizna tkanek miękkich i nadmierna potliwość (PEG 15 mg, PEG 20 mg) oraz zmęczenie (we wszystkich grupach PEG). W grupie kontrolnej nie uzyskano istotnych statystycznie zmian, poza zmęczeniem, które uległo pogorszeniu. Zaobserwowano również statystyczne zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich.</p> <p><u><i>Schrelber 2007</i></u> Istotną statystycznie poprawę objawów (opuchlizna tkanek miękkich, ból głowy, ból stawów, ogólna kondycja fizyczna i całkowity wynik) wykazano po 6 msc okresie obserwacji.</p> <p><u><i>Colao 2006</i></u> Zaobserwowano korzystny wpływ leku na poprawę objawów akromegalii, ale wyniki nie były statystycznie znamienne.</p> <p><u><i>Jehie 2005</i></u> Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich w trakcie stosowania PEG.</p>



Moore 2009/Connock 2007 (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 11/11 pkt.)

## 2. Objętość guza:

Trainer 2000, van der Lely 2001, Colao 2006, Jehle 2005, Feenstra 2005, Jorgensen 2005

W żadnym z badań oceniających zmianę objętości guza nie wykazano istotnych statystycznie zmian w porównaniu do wartości początkowych.

## 3. Poziom stężenia IGF-1 w surowicy

Trainer 2000

W każdej grupie PEG, oprócz grupy kontrolnej (placebo), uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie poziomu IGF-1. W 12 tygodniu badania poziom IGF-1 znormalizował się u 10%, 38%, 75% i 82% pacjentów, odpowiednio z grup placebo, 10 mg, 15 mg i 20 mg PEG. W fazie dodatkowej tego badania (van der Lely 2001) po 12 miesiącach u 97% pacjentów poziom IGF-1 unormował się.

Schreiber 2007, Colao 2006, Feenstra 2005, Jorgensen 2005, Jehle 2005

W ww. badaniach również wykazano, że stosowanie PEG wpływa na zmniejszenie i ustabilizowanie poziomu IGF-1.

W przeglądzie systematycznym Moore 2009/Connock 2007 poddano również ocenie stężenie GH w surowicy. Zgodnie z Wytycznymi Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego z 2014 pegwisomant jest substancją blokującą działanie GH w tkankach docelowych. Ze względu na obwodowe działanie leku stężenie GH nie może służyć do oceny jego skuteczności. Zatem, odstąpiono od oceny tego punktu końcowego.

Trainer 2000

W grupie PEG 20 mg obserwowane zdarzenia niepożądane występowały częściej niż w grupie placebo: infekcje, ból głowy, reakcja w miejscu iniekcji, ból, biegunka, nudności, wzdęcia. W grupie PEG 15 mg częstsze niż w placebo były: infekcje, reakcja w miejscu iniekcji, nudności i wzdęcia; a w grupie PEG 10 mg: infekcje, reakcja w miejscu iniekcji, ból i biegunka.

Schreiber 2007, Jehle 2005

Najczęstszymi odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: infekcje, ból głowy, reakcja w miejscu iniekcji, zmęczenie, bezsenność (krótkotrwała), ból, biegunka, objawy grypopodobne, przypadkowe zranienie, hipercholesterolemia, ból pleców, astenia, ból stawów, zapalenie zatok.

Pegwisomant jest lekiem wysoce skutecznym w normowaniu poziomu IGF-1 u osób z akromegalią. Nasilenie objawów chorobowych zmniejszyło się, ale brak jest długoterminowych dowodów potwierdzających skuteczność leku w zmniejszaniu nasilenia objawów chorobowych, poprawie jakości życia.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wnioski

Należy podkreślić, iż większość z włączonych w niniejszym raporcie prób klinicznych była opublikowana po 2007 roku, dlatego nie zostały odnalezione w powyższym przeglądzie systematycznym. Zidentyfikowane dowody naukowe po 2007 roku analizują skuteczność i bezpieczeństwo w długim okresie obserwacji (około 10 lat) i są przeprowadzone na dużej populacji (Freda 2015, Strasburger 2018).

## 8. Metodyka dla badań pierwotnych

---

Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [55] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. [31]

### 8.1. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona według opracowanego wcześniej formularza i wykonana niezależnie przez dwie osoby (M.B.; J.J).

### 8.2. Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację istniejących już niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Następnie przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych.

Strategie wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. W strategii nie zastosowano filtrów.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe).

Brak zawężenia wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, pozwoliło uzyskać strategię o wysokiej czułości obejmującej wszystkie punkty końcowe odnoszące się do skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w tym także do: rzadkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Na poziomie selekcji abstraktów zastosowano ograniczenie do publikacji w języku: polskim, angielskim. Strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 16.3.

Wyszukiwanie dla ocenianej interwencji przeprowadzono do dnia 06.02.18 r.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- MEDLINE (przez PubMed);
- EMBASE;
- Cochrane Library;

Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak:

- Rejestry kliniczne: *ClinicalTrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) oraz rejestr *EU Clinical Trials Register* ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)). (wyniki zostały przedstawione w rozdziale 8.7; data odcięcia przeprowadzonego wyszukiwania: 06.02.2018 r.);
- Odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych;
- Czasopisma medyczne: *International Journal of Endocrinology*, *Endokrynologia Polska*, *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, *European Journal of Endocrinology*,
- Strony organizacji: *Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne*, *European Society of Endocrinology*, *International Society of Endocrinology*, *American Association of Clinical Endocrinologists*; *The Endocrine Society (ENDO)*;
- Konsultacje z ekspertem medycznym [44].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [55] należy przedstawić pełny profil oceny bezpieczeństwa dla ocenianej technologii medycznej w tym informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w tym celu przeszukano również strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLiPB).

Dane odnoszące się do skuteczności praktycznej zostaną oparte na wiarygodnych i rzetelnych badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *Real world data, RWD; real world evidence, RWE*). Mogą to być badania prospektywne oraz retrospektywne (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów). [1]

### 8.3. Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych [31]. Dobór badań do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków). Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

### 8.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy dotyczące analizowanej interwencji pegwisomantu (PEG) zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 2 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Parametr	Elementy PICOS	Komentarz
Kryteria włączenia	<p><u>Populacja:</u> 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 taka forma terapii nie była przez nich tolerowana.</p>	<p>Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna z wnioskiem o refundację dla przedmiotowego produktu leczniczego, dla którego opracowano analizy HTA oraz zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Somavert®.</p> <p>W przypadku braku jakiegokolwiek informacji dotyczącej oporności na wcześniejsze leczenie (m.in. analogami SSA) dopuszczano włączenie takich badań.</p>
	<p><u>Interwencja:</u> PEG podawany w zakresie zalecanych dawek, 10 mg we wstrzyknięciu podskórnym z możliwością rozszerzenia do maksymalnej 30 mg raz na dobę na podstawie stężenia IGF-1, początkowa dawka nasycająca 80 mg) PEG niezależnie od dawki podawany we wstrzyknięciu podskórnym Dawki PEG należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy.  Pegwisomant należy podawać raz dziennie we wstrzyknięciach podskórnych.  Preparat podawany w monoterapii.</p>	<p>Dawka ocenianej interwencji zgodna z ChPL produktu leczniczego Somavert® oraz rejestracją w Polsce.</p> <p>W przypadku braku jakiegokolwiek informacji dotyczącej podawania PEG wyłącznie w monoterapii dopuszczano włączenie takich badań.</p>
	<p><u>Komparator:</u> Technologia o skuteczności placebo (tj. placebo* lub kontynuacja leczenia analogami somatostatyny (pomimo, iż wcześniej nie wykazały one skuteczności).</p>	<p>*Biorąc pod uwagę, iż kontynuacja leczenia SSA (pomimo, iż wcześniej nie wykazały one skuteczności w normalizacji stężenia IGF-1) jest technologią o skuteczności placebo (szczegółowe dane zawarto APD) uwzględnienie w analizie klinicznej jako komparatora placebo jest założeniem prawidłowym (konserwatywnym). Szczegółowe informacje zawarto w APD [45].</p>



Parametr	Elementy PICOS	Komentarz
	<p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy,</li> <li>• Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy,</li> <li>• Zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich,</li> <li>• Rozmiar guza,</li> <li>• Ocena jakości życia (SSSA, PASQ),</li> <li>• Ocena z zakresu bezpieczeństwa – zgony, rezygnacje z badania, zdarzenia niepożądane.</li> </ul> <p><b>Rodzaj badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne;</li> <li>• Prospektywne badania bez grupy/z grupą kontrolną*;</li> <li>• Retrospektywne badania bez grupy/z grupą kontrolną*;</li> </ul> <p>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p>Dopuszczono możliwość włączenia nieopublikowanych danych, w których prezentowano istotne dane dla analizowanych punktów końcowych oraz wyniki z przedłużonej fazy badań RCT.</p> <p>Ze względu na rzadki charakter choroby włączano również dowody niższej wiarygodności (wysoka wiarygodność zewnętrzna)*</p> <p><b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b></p> <p>Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną włączone dane z ChPł, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji sklerowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB i FDA.</p>	<p>Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej, opinii ekspertów medycznych oraz zidentyfikowanych przeglądach systematycznych.</p> <p>*Takie podejście jest jak najbardziej uzasadnione i zgodne z wytycznymi AOTMIT „W przypadku chorób rzadkich /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.” [1]</p>
	<p><b>Filtry:</b> Tak</p>	<p>1) Językowe: angielski, polski</p>
<p>Kryteria wykluczenia</p>	<p><b>Populacja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, którzy odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie;</li> <li>• Pacjenci z akromegalią, nie poddawani wcześniej leczeniu (<i>naïve patients</i>)</li> </ul> <p><b>Interwencja:</b></p> <p>PEG podawany w skojarzeniu z innymi lekami (tj, SSA, agonistów dopaminy)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki;</li> <li>• Nieadekwatny sposób przedstawienia danych (nieśpójność, niepełne dane źródłowe),</li> <li>• Nieadekwatny cel badania</li> </ul> <p><b>Rodzaj badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej poniżej 20 pts</li> <li>• Opis przypadku (case study);</li> <li>• Publikacja w języku innym niż predefiniowany;</li> <li>• Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze</li> </ul>	

## 8.5. Ocena wiarygodności

### Wiarygodność wewnętrzna

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną przez AOTMiT. [1]

Ocena wiarygodności badań uwzględniała następujące narzędzia:

- dla randomizowanych badań klinicznych – skala JADAD [33] oraz wg kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011* [31] przy użyciu programu *Review Manager 5.3*;
- dla badań obserwacyjnych z grupą kontrolną – kwestionariusz NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) [76];
- dla badań niekomparatywnych – skala NICE [61].

Ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) – szczegóły przedstawiono w załączniku 16.6.3 [27]

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną przez AOTMiT. [1]

### Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna, czyli określenie jak wyniki z badań włączonych do analizy efektywności eksperymentalnej można odnieść do codziennej praktyki klinicznej oceniono pod kątem: reprezentatywności populacji w badaniach klinicznych w stosunku do populacji docelowej; podobieństwa ocenianej interwencji do tej stosowanej w praktyce klinicznej; zbieżności wyników obserwowanych w badaniach klinicznych z wynikami oczekiwanymi w praktyce. [1]

## 8.6. Metody analizy i syntezy danych

Wykonana została narracyjna/tabelaryczna synteza danych dotyczących metodyki, populacji (z uwzględnieniem podgrup), interwencji, wyników dotyczących skuteczności (istotne klinicznie punkty końcowe) i bezpieczeństwa z uwzględnieniem parametrów statystycznych.

### 8.6.1. Analiza statystyczna

Ilościowa synteza badań pierwotnych została wykonana w programie *Review Manager 5.3* oraz przy użyciu programu *StatsDirect 3*.

W przypadku danych odczytywanych z wykresu wykorzystywano program *GetData Graph Digitizer*.

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi lub ciągłymi.

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT oraz *Cochrane Collaboration* do oceny danych dychotomicznych obliczano parametry względne [1, 31]:

- Ryzyko względne (ang. *Relative risk*, RR) lub korzyść względną (ang. *Relative benefit*, RB);

W przypadku, gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie obliczano parametry bezwzględne [1, 31]:

- NNT (ang. *Number needed to treat*) lub NNH (ang. *Number needed to harm*).

Parametry względne oraz bezwzględne zostały przedstawione wraz z 95% przedziałem ufności (CI, ang. *Confidence Interval*) i/lub poziomem istotności. [1, 31]

W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. *Peto odds ratio*). [31]

Do oceny danych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD, ang. *Mean difference*) wraz z 95% przedziałem ufności. W zależności od dostępności danych obliczano różnicę średnich zmian końcowych lub/i różnicę średnich zmian względem wartości wyjściowych [31].

Przy ocenie parametrów z badań bez grupy kontrolnej obliczano średni ważony odsetek zdarzeń wraz z 95% przedziałem ufności a jego wyniki prezentowano w sposób graficzny na wykresie jak i tabelaryczne.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej, wyniki prezentowano w formie opisowej (liczby i odsetki pacjentów) oraz w oparciu o obliczenia przeprowadzone przez autorów badań.

## 8.7. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań w toku i innych badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych: rejestr *ClinicalTrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) oraz rejestr *EU Clinical Trials Register* ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)).

Wyszukiwania przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „*pegvisomant and acromegaly*”. Ostatnie wyszukiwania przeprowadzono do dn. 06.02.2018 r. Informacje dotyczące niniejszej strategii przedstawiono w załączniku 16.5.

W bazie *ClinicalTrials.gov* zidentyfikowano łącznie 23 trafień (15 zakończonych „*completed*”, 4 w fazie rekrutacji pacjentów, 1 badanie o statusie „*enrolling by invitation*”, 1 badanie o nieznanym statusie, 2 trwające, nierekrutujące pacjentów do badania).

W rejestrze *EU Clinical Trials Register* zidentyfikowano 13 badań analizujących ocenianą interwencję jaką jest pegwisomant.

Analizowano wyłącznie badania w których populację stanowili pacjenci z akromegalią stosujący PEG w monoterapii. Szczegółowe informacje zamieszczono 16.5



## 9. Wyniki przeglądu efektywności klinicznej

### 9.1. Zidentyfikowane badania dla ocenianej interwencji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 1 951 abstraktów, wśród których do analizy efektywności eksperymentalnej zostanie włączone *Trainer 2000*, *Van der Lely 2001*. Dodatkowo, uwzględnione zostaną dane udostępnione przez Firmę Zlecającą. W przypadku efektywności praktycznej zostanie włączonych 8 badań (*GPOS*, *ACROSTUDY*, *Basavilbaso 2010*, *Marazuela 2009*, *Marazuela 2011*, *Buhk 2010*, *Blanchi 2013*, *Zgliczyński 2007*), które zostały opisane w 11 publikacjach. Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA [40], zgodnym z zaleceniami QUOROM [39]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był całkowity.

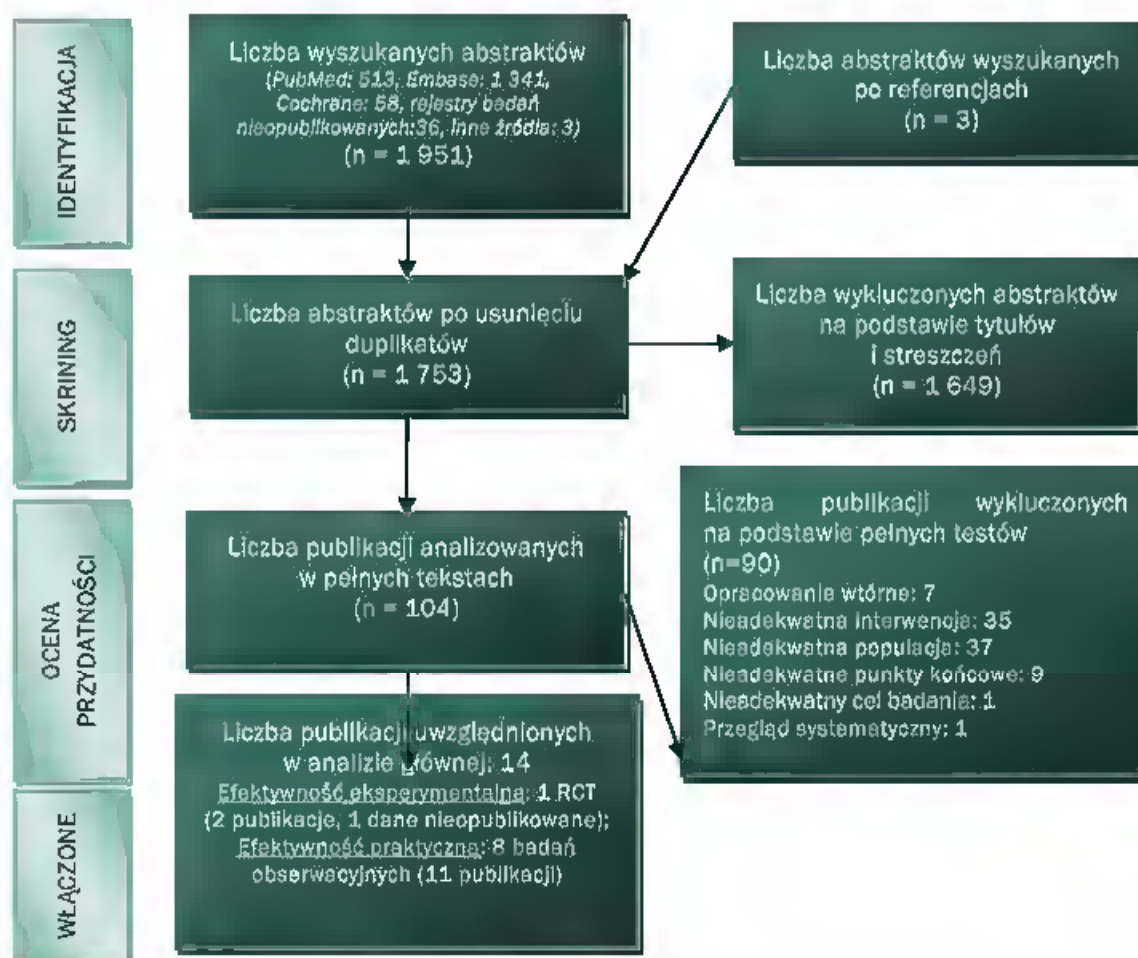


Diagram 1 Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA [41]

Tabela 3 Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Publikacja	Typ	Okres obserwacji	Referencja
<b>Efektywność kliniczna (eksperymentalna)</b>				
Trainer 2000	<i>Trainer 2000</i>	RCT	12 tyg.	[66]
	Materiały dodatkowe udostępnione przez Wnioskodawcę ( <i>data on file</i> )			[37]
Pozostałe publikacje: <i>Herman Bonert 2000</i> [30], <i>Drake 2001</i> [19], <i>Parkinson 2003a</i> [50], <i>Parkinson 2003b</i> [51], <i>Sesmiło 2002</i> [57], <i>Parkinson 2007**</i> [47], <i>Fairfield 2002</i> [23], <i>Parkinson 2004</i> [49] (wyłączone ze względu na liczebność populacji lub nieadekwatne punkty końcowe)				
van der Lely 2001	<i>van der Lely 2001</i>	nRCT (faza extension)	18 msc	[74]
	Pozostałe publikacje: <i>Drake 2003</i> [20], <i>Drake 2005</i> [21], <i>Parkinson 2002</i> [48] (wyłączone ze względu na liczebność populacji)			
<b>Efektywność praktyczna (rzeczywista)</b>				
GPOS	<i>Berg 2010</i>	Obserwacyjne z grupą kontrolną (retrospektywne)	12 msc	[3]
	<i>Sievers 2010</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)	12 msc	[60]
Pozostałe publikacje: publikacje do rejestru GPOS nie zostały włączone do analizy ze względu na: nieadekwatną interwencję (PEG podawany w monoterapii i skojarzeniu): <i>Schelber 2007</i> [56], <i>Strasburger 2007</i> [63], <i>Buchfelder 2009a</i> [10], <i>Buchfelder 2009b</i> [9].				
ACROSTUDY	<i>Freda 2015</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	Średnia: 5,4±2,7 lat; zakres: 0-11 lat	[25]
	<i>Brue 2009a</i>		nd (metodyka badania)	[7]
	<i>Strasburger 2018<sup>^</sup></i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)	7 lat	[64]
Pozostałe publikacje: publikacje do rejestru ACROSTUDY nie zostały włączone do analizy ze względu na: 1) nieadekwatną interwencję (PEG podawany w monoterapii i skojarzeniu): ( <i>Grottoll 2015</i> [29], <i>Cannavo 2015</i> [12], <i>Sievers 2015</i> [59], <i>Brue 2009b</i> [8], <i>Van der Lely 2012</i> [72], <i>Van der Lely 2016</i> [75]) 2) pts wcześniej nieleczeni ( <i>treatment naïve</i> ) <i>Tritos 2017</i> [70], lub 3) nieadekwatna populacja: <i>van der Lely 2015</i> [73]				
Zgliczyński 2007	<i>Zgliczyński 2007</i>	Obserwacyjne z grupą kontrolną (prospektywne)	28 tyg.*	[77]
Bianchi 2013	<i>Bianchi 2013</i>	Obserwacyjne z grupą kontrolną (retrospektywne)	Mediana PEG w monoterapii: 51 msc, zakres: 15-72	[5]

Badanie	Publikacja	Typ	Okres obserwacji	Referencja
<i>Buhk 2010</i>	<i>Buhk 2010</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	24 miesiące	[11]
<i>Marazuela 2011</i>	<i>Marazuela 2011</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej, przekrojowe (retrospektywne)	29 ( $\pm 20$ ) miesiące (średnia)	[36]
<i>Marazuela 2009</i>	<i>Marazuela 2009</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej, przekrojowe (retrospektywne)	22,7 $\pm$ 11,2 miesiące (średnia)	[35]
<i>Basavilbaso 2010</i>	<i>Basavilbaso 2010</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej	6 miesięcy	[2]

\*Obrazowanie MRI w zakresie rozmiaru guza do 36 miesięcy; leczenie pegwisomantem w monoterapii wynik 12 tyg., \*\* Informacje na temat populacji włączonej do badania zaczerpnięte z przeglądu systematycznego Connock 2007/Moore 2009; \*badanie z podgrupami w zależności od schematu leczenia: 1) PEG, 2) PEG+SSA, 3) PEG+DA

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie RCT podwójnie zaśleplone przeprowadzone w schemacie grup równoległych (*Trainer 2000*), w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania trzech różnych dawek pegwisomantu (10, 15 oraz 20 mg, podawanych raz dziennie, w porównaniu z grupą kontrolną (placebo)). Odnaleziono również publikację przedstawiającą wyniki z dłuższego okresu obserwacji dla pacjentów biorących udział w tym badaniu oraz pochodzących z innych prób klinicznych (*van der Lely 2001*).

Zidentyfikowano również 8 badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia (*GPOS, ACROSTUDY, Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, Marazuela 2011, Buhk 2010, Bianchi 2013, Zgliczyński 2007*).

Ponadto, odnaleziono 4 publikacje do rejestru ACROSTUDY (*Chanson 2015 [13] Bernabeu 2016 [4], Trainer 2009a [68], Droste 2014 [22]*) w których również przedstawiono wyniki dla PEG monoterapii. Jednak ze względu, iż przedstawione były one w sposób niekompletny (brak liczby pacjentów, wykres), na mniejszą liczbę pacjentów oraz krótszy okres obserwacji (*Trainer 2009a, Droste 2014*) niż w publikacji *Freda 2015 (N=710)* i *Strasburger 2018 (N=1128)* odstąpiono od przedstawienia ich wyników w dalszej części analizy. Należy również podkreślić, iż ze względu na ryzyko, że w różnych publikacjach pojawiły się dane dotyczące tych samych pacjentów, zasadnym jest odniesienie się do danych dotyczących najliczniejszej populacji, obserwowanej przez najdłuższy czas (*Freda 2015 i Strasburger 2018*).

Wszystkie odnalezione dowody naukowe oceniały zastosowanie pegwisomantu podawanego w monoterapii u pacjentów z akromegalią, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie (tj. zabieg chirurgiczny i/lub radioterapia i/lub terapia

SSA). Powyższa populacja ściśle spełniała kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego oraz była zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Należy zaznaczyć, że pomimo odnalezienia 1 RCT (*Trainer 2000*) spełniającego kryteria włączenia, to zgodnie z obowiązującymi wytycznymi AOTMiT z 2016 r. [2] w przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dot. prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie, gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne. A zatem podejście co do włączania badań niskiej wiarygodności w chorobach rzadkich nie stanowi ograniczenia.



## 10. Ocena efektywności klinicznej (eksperymentalnej) pegwisomantu w leczeniu pacjentów z akromegalią

---

### 10.1. Metodyka badań

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne i podwójnym zaślepieniem, przeprowadzone w schemacie grup równoległych *Trainer 2000*, którego celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pegwisomantu w trzech dawkach: 10 mg/dzień, 15 mg/dzień 20 mg/dzień u pacjentów z akromegalią, którą wykonano w porównaniu do placebo w okresie 12 tygodniowej obserwacji.

Ponadto, zidentyfikowano publikację *Van der Lely 2001* w której przedstawiono bezpieczeństwo oraz skuteczność długoterminowego stosowania pegwisomantu (faza *extension*) w którym uczestniczyli chorzy z badania *Trainer 2000*, a także część chorych z innej próby klinicznej.

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje pacjentów 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 taka forma terapii nie była przez nich tolerowana.

Do analizowanej próby klinicznej włączono chorych u których przerwano dotychczasowe leczenie analogami somatostatyny i agonistami dopaminy, a po okresie przejściowym rozpoczynano terapię pegwisomantem. W opisie populacji włączonej do badania *Trainer 2000* nie podano bezpośrednio informacji o oporności pacjentów na wcześniejsze leczenie (m.in. SSA). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Powyższa populacja ściśle spełnia kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Próba kliniczna *Trainer 2000* stanowi wieloośrodkowe badanie z randomizacją, z grupami równoległymi, w którym kontrolę stanowiło placebo. W badaniu tym zastosowano metodę podwójnego zaślepienia (*double-blind*), więc zarówno pacjenci, jak i osoby przeprowadzające badanie nie byli świadomi przypisanej

interwencji. Jediną osobą znającą przyporządkowanie do konkretnego leczenia był statystyk przygotowujący proces randomizacji.

W badaniu *Trainer 2000*, pacjentów oceniano w 12 tygodniowym okresie obserwacji poprzedzonym dwiema wizytami skryningowymi, w których oceniano możliwość uczestnictwa chorych w badaniu. Pacjenci byli ponownie oceniani na drugiej wizycie, gdzie byli ostatecznie kwalifikowani do udziału w badaniu (na podstawie stężenia IGF-1). Randomizację wykonano wykorzystując stratyfikację ze względu na stężenie IGF-1 w surowicy, mierzone podczas drugiej wizyty skryningowej.

W ocenie skuteczności klinicznej nie została zachowana analiza ITT. W analizie skuteczności klinicznej nie uwzględniono jednego pacjenta (grupa kontrolna), który został usunięty z badania po 5 dniach, natomiast został on uwzględniony w analizie bezpieczeństwa. Z kolei w ocenie bezpieczeństwa reguła ITT została zachowana, czyli wyniki przedstawiono dla wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grup terapeutycznych.

Natomiast ze 160 osób włączonych do fazy dodatkowej tego badania (*van der Lely 2001*) trzy otrzymały tylko pojedynczą dawkę leku, a pięć tylko tygodniową dawkę PEG – osoby te nie zostały uwzględnione w analizie skuteczności, przy czym zostały one włączone do oceny bezpieczeństwa.

W badaniu *Trainer 2000* nie przedstawiono hipotezy badawczej. Jednak biorąc pod uwagę, iż komparatorem dla ocenianej interwencji jest placebo przyjęto, iż badanie zostało ukierunkowane na wykazanie przewagi (*superiority*).

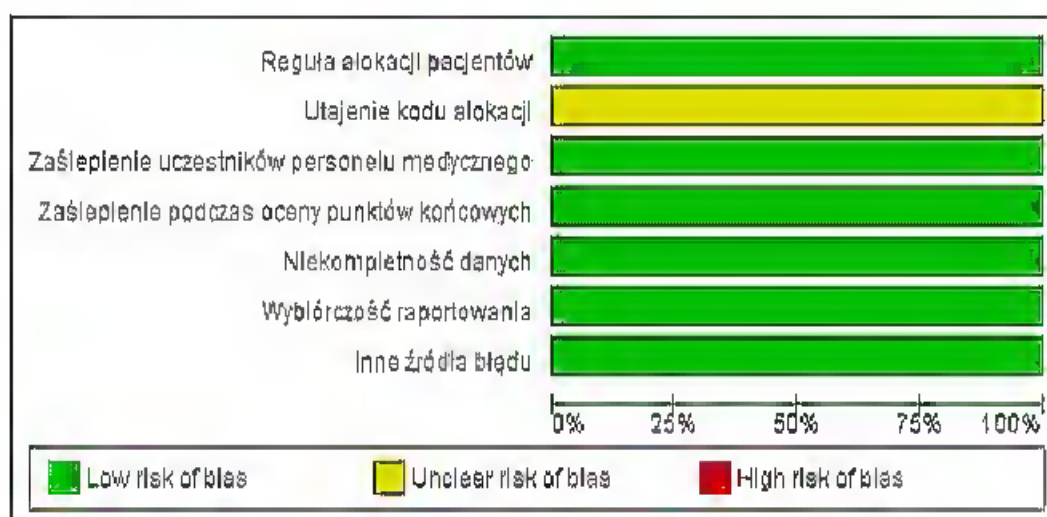
Badanie *Trainer 2000* otrzymało ocenę 4/5 w skali Jadad, świadcząca o wysokiej wiarygodności – jakość badania została obniżona wyłącznie z powodu braku opisu zastosowanej metody randomizacji.

Przeprowadzona analiza wiarygodności wg *Cochrane Handbook* wskazuje, na niskie ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek błędu. Jedyne źródłem potencjalnego błędu był brak informacji o utajeniu kodu alokacji.

Szczegółowe dane zawarto na poniższych diagramach.



Wykres 1 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Trainer 2000)



Wykres 2 Diagram oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Trainer 2000)

Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki badania (Trainer 2000, Van der Lely 2001) zaprezentowano w załączniku 16.2.

## 10.2. Populacja

Kryteria włączenia w badaniu *Trainer 2000* obejmowały chorych obu płci z klinicznie potwierdzoną akromegalią (na podstawie objawów oraz obecności guza przysadki w obrazie tomografii komputerowej) oraz stężeniem IGF-1 w surowicy przynajmniej 1,3 razy wyższym niż górna granica normy (dopasowanej pod względem wieku). Odbyły się 2 wizyty skryningowe w których oceniano możliwość uczestnictwa pacjentów w badaniu. Przy pierwszej wizycie chorzy przerywali dotychczasową terapię, następnie, po przynajmniej 2 tygodniowym okresie *wash-out* w przypadku SSA, oraz 5 tygodniowym dla agonistów dopaminy, pacjenci byli ponownie oceniani na drugiej wizycie, gdzie byli ostatecznie kwalifikowani do udziału w badaniu na podstawie stężenia IGF-1.

Wykluczano chorych, którzy otrzymywali długo działające analogi somatostatyny w przebiegu 12 tygodni poprzedzających rozpoczęcie rekrutacji do badania.

Długoterminową ocenę pacjentów (18 miesięcy) przedstawiono w badaniu *van der Lely 2001*. Kryteria włączenia do badania były takie same jak w badaniu RCT oraz dodatkowo pacjenci musieli przyjąć przynajmniej 1 dawkę PEG w ciągu 18 msc

Zarówno w przypadku badania *Trainer 2000*, jak i *van der Lely 2001* nie sprecyzowano, czy włączani pacjenci byli oporni na wcześniejsze leczenie (m. in. SSA).

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc powyższe pod uwagę można stwierdzić, że dane z badania *Trainer 2000* odnoszą się do populacji całkowitej (czyli zgodnej z wnioskiem refundacyjnym i ChPL).



W badaniu *Trainer 2000*, łącznie analizie poddano 112 pacjentów (63 mężczyzn oraz 49 kobiet); średnia wieku tych pacjentów wyniosła 48 (SD: 14 lat) i większość (blisko 75%) była wcześniej leczona analogami somatostatyny.

W przypadku badania *van der Lely 2001*, oprócz pacjentów ocenionych również w badaniu *Trainer 2000*, włączono dodatkowo grupę pacjentów leczonych w ramach innego protokołu. Ostatecznie w badaniu wzięło udział 160 pacjentów w średnim wieku 46 lat (SD: 14 lat), z których 59% stanowili mężczyźni, 73% było leczonych analogami somatostatyny, a 48% – agonistami dopaminy.

Spośród 112 pacjentów włączonych do badania *Trainer 2000*, 93 zostało poddanych zabiegowi chirurgicznemu przysadki mózgowej, z czego 57 leczono konwencjonalną radioterapią. 6 pacjentów zostało poddanych radioterapii bez zabiegu chirurgicznego, 9 otrzymało tylko leczenie farmakologiczne, i tylko 4 pacjentów nie otrzymało żadnego wcześniej leczenia.

U pacjentów włączonych do badania z randomizacją (*Trainer 2000*) średni czas trwania choroby wynosił 8 lat, podobnie w jego fazie dodatkowej *van der Lely 2001* – 8 lat (SD: 8).



Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów wraz z kryteriami włączenia i wyłączenia z omawianych badań zamieszczono w załączniku 16.2.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje można stwierdzić, iż populacja zawarta w analizowanym badaniu zawiera się w populacji wskazanej w ChPL jak i wniosku refundacyjnym.

### 10.3. Interwencja

Opis ocenianej interwencji we włączonych badaniach, (*Trainer 2000*, *van der Lely 2001*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4 Charakterystyka Interwencji (*Trainer 2000, Van der Lely 2001*)

Badanie	Interwencja	Grupa kontrolna
<i>Trainer 2000</i>	PEG podawany w dawce 10, 15 lub 20 mg, 1,36 mg glicyny, 36 mg mannitolu, 1,04 mg dwuzasadowego bezwodnego fosforanu sodu, oraz 0,36 mg jednozasadowego fosforanu sodu. Preparat był podawany w postaci zawiesiny wykonanej w 1 ml płynu do iniekcji, podskórnie, raz dziennie. Początkowo podawano chorym dawkę nasycającą w postaci 80 mg PEG.	Placebo podawane z takich samych składników jak oceniana Interwencja (z wyjątkiem pegwisomantu) i zastosowano taką samą drogę podania.
<i>Van der Lely 2001</i>	PEG w dawce dopasowanej do poszczególnych pacjentów, od 10 mg dziennie do 40 mg dziennie (dawka zwiększana co 5 mg).	

W badaniu RCT (*Trainer 2000*) 112 chorych, losowo przydzielono do 4 grup: placebo (n = 32), PEG 10 mg/dzień (n = 26), PEG 15 mg/dzień (n = 26), PEG 20 mg/dzień (n = 28). Czas terapii PEG wyniósł 12 tyg.

Dostępne dane (wytyczne kliniczne, opinia analityków AOTMiT) wskazują, że w Polsce u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (po operacji lub radioterapii oraz niepowodzeniu SSA) stosuje się kontynuację dotychczasowego leczenia za pomocą analogów somatostatyny (pomimo, iż wcześniej nie wykazały one skuteczności).

A zatem komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być kontynuacja leczenia SSA z wykorzystaniem okreotydu 30 mg lub lanreotydu 120 mg (opcje refundowane w Polsce). Wytyczne AOTMiT wskazują natomiast, że komparatorem uwzględnionym w analizach może być tzw. technologia o skuteczności placebo.

Biorąc pod uwagę, iż kontynuacja leczenia SSA (pomimo ich wcześniejszej nieskuteczności w normalizacji IGF-1) jest technologią o skuteczności placebo (szczegółowe dane zawarto APD) uwzględnienie w analizie klinicznej jako komparatora placebo jest założeniem prawidłowym (konserwatywnym).

W publikacji *Van der Lely 2001* cała grupa pacjentów biorących udział w badaniu (N=160) stosowała pegwisomant przez 186 osobo-lat (średni czas 425 dni). PEG podawany był w dawce zmiennej od 10 mg dziennie do 40 mg dziennie (zmiana co 5 mg).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje można stwierdzić, iż dawkowanie PEG jest zgodne z ChPL dla produktu Somavert®, a przedstawiony okres obserwacji w badaniach uznać za odpowiedni do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.

## 10.4. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych, które zostaną przedstawione w ocenie efektywności eksperymentalnej dla pegwisomantu.

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych.

Tabela 5 Charakterystyka punktów końcowych (Trainer 2000, Van der Lely 2001)

Punkt końcowy	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników
<b>Skuteczność kliniczna</b>		
<i>Trainer 2000</i>		
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy	Częstość występowania normalizacji stężenia IGF-1 w grupach z poszczególnymi dawkami pegwisomantu (10, 15 lub 20 mg) lub placebo w 12 tyg. leczenia lub w trakcie jakichkolwiek wizyt.	Liczba i odsetek pacjentów RB/RR (95% CI); Istotność statystyczna p
Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy	Procentowa zmiana stężenia IGF-1 w surowicy w 12 tyg. leczenia PEG względem wartości wyjściowych.	Różnica zmian procentowych (95% CI) Istotność statystyczna p
Objętość gruczołaka przysadki	Średnia zmiana objętości guza przysadki w 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych.	MD (95% CI) Wartość statystyczna p
Zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich (rozmiar pierścionka)	Rozmiar pierścionka posłużył do oceny zmniejszenia obrzęku tkanek miękkich u pacjentów z akromegalią, poddanych terapii PEG. Pomiaru dokonano za pomocą 58 standaryzowanych na rozmiary europejskie pierścionków jubilerskich, o średnicy od 12,5 mm do 25 mm. Pomiaru dokonywano na 4 palcu prawej ręki; w przypadku gdy był on za duży dla największego rozmiaru - na ostatnim palcu prawej ręki. Wynik przedstawiony jako zmiana rozmiaru w stosunku do wartości wyjściowej.	Istotność statystyczna p
Jakość życia	Jakość życia w perspektywie oceny objawów akromegalii analizowano za pomocą kwestionariusza SSSA (ang. <i>Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly</i> ). Kwestionariusz obejmuje punktację od 0 (brak objawów) do 8 punktów (objawy ciężkie, paraliżujące) w każdej z pięciu podskali: <ul style="list-style-type: none"> <li>• opuchlizna tkanek miękkich,</li> <li>• bóle stawów;</li> <li>• bóle głowy;</li> <li>• nadmierna potliwość;</li> <li>• zmęczenie</li> </ul> Wyniki przedstawiono jako średnia zmiana liczby punktów w skali SSSA w 12 tyg. leczenia PEG względem wartości wyjściowej.	MD (95% CI) Istotność statystyczna p

	Zwiększenie liczby punktów w skali SSSA oznacza pogorszenie jakości życia). Zmniejszenie liczby punktów w skali SSSA oznacza polepszenie jakości życia).	
<i>Van der Lely 2001</i>		
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy	Częstość występowania normalizacji stężenia IGF-1 po zastosowaniu PEG po 12 msc lub więcej.	Liczba i odsetek pacjentów
Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy	Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy po 6, 12 i 18 msc stosowania PEG.	Średnia redukcja (SE)
Objętość gruczolaka przysadki	Średnia zmiana objętości guza przysadki względem wartości wyjściowych. Średnia objętość guza u 131 pacjentów obserwowanych przez średnio 11,46 miesięcy (SE: 0,70).	Średnia redukcja (SE), wartość statystyczna p
Gospodarka węglowodanowa (parametry laboratoryjne związane z rozwojem cukrzycy)	Średnie wartości, stężenia hemoglobiny glikowanej, insuliny na czczo, glukozy na czczo po 6, 12 i 18 msc.	Średnia wartość końcowa (SE), wartość statystyczna p
<b>Bezpieczeństwo</b>		
Utrata pacjentów z badania	Częstość występowania utrat pacjentów z badania po 12 tyg. (Trainer 2000) oraz po 18 msc (Van der Lely 2001).	Liczba i odsetek pacjentów RB/RR (95% CI) [Trainer 2000] lub Liczba i odsetek pacjentów (Van der Lely 2001)
Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 12 tyg terapii PEG (Trainer 2000) lub częstość występowania zdarzeń niepożądanych u przynajmniej 10% pacjentów po 18 msc obserwacji (Van der Lely 2001).	Liczba i odsetek pacjentów RB/RR (95% CI) [Trainer 2000] lub Liczba i odsetek pacjentów (Van der Lely 2001)
Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych	Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych: poziom enzymów wątrobowych (Van der Lely 2001), poziom cholesterolu, bilirubiny, kreatyniny, płytek krwi, białych krwinek, trójglicerydów, hematokrytu (Van der Lely 2001). Wyniki przedstawiono dla 18 msc okresu obserwacji.	Opisowo
Parametry życiowe	Nieprawidłowości zarejestrowane za pomocą elektrokardiografu po 18 msc obserwacji (Van der Lely 2001). Wyniki przedstawiono dla 18 msc okresu obserwacji.	Opisowo

Podstawowym celem leczenia akromegalii jest normalizacja wydzielania GH i IGF-1, co powoduje przywrócenie oczekiwanej długości życia i poprawę jego jakości. [6] Celem drugorzędowym jest usunięcie lub zmniejszenie masy guza przysadki – głównej przyczyny akromegalii.



Głównym punktem końcowym w analizowanym badaniu *Trainer 2000* oraz w publikacji opisującej fazę przedłużoną badania RCT (*Van der Lely 2001*) była zmiana stężenia IGF-1/normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy (surogat). Wykazano, iż stanowi on punkt końcowy, który w istotny sposób wpływa na śmiertelność w akromegalii. Ponadto, normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy przyczynia się do polepszenia jakości życia pacjentów z akromegalią. (szczegółowe informacje zawarto w dokumencie APD [45]).

W obu analizowanych publikacjach *Trainer 2000* oraz *Van der Lely 2001* poddano również ocenie stężenie GH w surowicy. Zgodnie z Wytycznymi Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego z 2014, pegwisomant jest substancją blokującą działanie GH w tkankach docelowych. Ze względu na obwodowe działanie leku stężenie GH nie może służyć do oceny jego skuteczności. Pegwisomant nie wpływa na wielkość guza przysadki, więc w czasie leczenia konieczna jest kontrola jego objętości za pomocą MRI. Mając powyższe na uwadze, w niniejszej analizie uwzględniono punkt końcowy jakim jest objętość gruczolaka, a nie oceniano stężenia GH.

Akromegalia jest chorobą stygmatyzującą. Pacjenci częściej chorują na depresję oraz mają wyraźne zmiany nastroju. Jakość życia ulega istotnemu obniżeniu. W badaniu *Trainer 2000* analizowano również jakość życia w perspektywie oceny objawów akromegalii analizowano za pomocą kwestionariusza SSSA (ang. *Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly*). 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. Potwierdzeniem powyższego są opinie ekspertów medycznych, którzy stwierdzają, iż skala SSS może być skutecznie wykorzystana do oceny jakości życia chorych z akromegalią. [44]

Ponadto, poddano ocenie parametry laboratoryjne związane z rozwojem cukrzycy, co jest niezwykle istotne w przypadku chorych na cukrzycę.

W analizie bezpieczeństwa w badaniu *Trainer 2000*, *Van der Lely 2001* uwzględniono: utraty pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane ogółem, parametry życiowe oraz laboratoryjne.

Wszystkie ww. punkty końcowe są istotne klinicznie w kontekście omawianej jednostki chorobowej.

## 10.5. Skuteczność kliniczna z badania RCT

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny następujących punktów końcowych ocenianych w badaniu *Trainer 2000*:

- Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy;
- Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy;
- Objętość gruczołaka przysadki,
- Jakość życia w perspektywie oceny nasilenia objawów akromegalii, gdzie do jej analizy wykorzystano kwestionariusz SSSA (ang. *Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly*);
- Zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich (rozmiar pierścionka).

Analiza ITT nie została zachowana w ocenie skuteczności klinicznej (w analizie skuteczności klinicznej nie uwzględniono jednego pacjenta (grupa kontrolna), który został usunięty z badania po 5 dniach, natomiast został on uwzględniony w analizie bezpieczeństwa).

### 10.5.1. Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy

W badaniu *Trainer 2000* oceniono częstość występowania normalizacji stężenia IGF-1 w grupach z poszczególnymi dawkami pegwisomantu (10, 15 lub 20 mg) lub w grupie kontrolnej. Ocena punktu końcowego została dokonana 12 tyg badania lub podczas jakiegokolwiek z wizyt.

Należy podkreślić, iż w opisie populacji w badaniu *Trainer 2000* nie podano bezpośrednio informacji o oporności pacjentów na wcześniejsze leczenie w tym SSA. [REDACTED]

[REDACTED] Powyższa populacja ściśle spełnia kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Szczegółowe dane dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6 Wyniki skuteczności klinicznej: normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy (populacja ogółem), PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (Trainer 2000)

Punkt końcowy	PEG n/N (%)	Grupa kontrolna n/N^ (%)	RB** (95% CI)	NNT** (95% CI)	p^^	GRADE
PEG 10 mg vs grupa kontrolna (populacja ogółem)						
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w 12 tyg. badania	10/26 (38)	3/31 (10)	3,97 (1,22; 12,94)	4 (2; 15)	0,02	Średnia <sup>1</sup>
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w trakcie jakiegokolwiek z wizyt	14/26 (54)	3/31 (10)	5,56 (1,79; 17,27)	3 (2; 5)	<0,001	Średnia <sup>1</sup>
PEG 15 mg vs grupa kontrolna (populacja ogółem)						
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w 12 tyg. badania	18/26 (75)*	3/31 (10)	7,15 (2,37; 21,61)	2 (2; 3)	<0,001	Średnia <sup>1</sup>
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w trakcie jakiegokolwiek z wizyt	21/26 (81)	3/31 (10)	8,35 (2,80; 24,87)	2 (2; 2)	<0,001	Średnia <sup>1</sup>
PEG 20 mg vs grupa kontrolna (populacja ogółem)						
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w 12 tyg. badania	23/28 (82)	3/31 (10)	8,49 (2,86; 25,23)	2 (2; 2)	<0,001	Średnia <sup>1</sup>
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w trakcie jakiegokolwiek z wizyt	25/28 (89)	3/31 (10)	9,23 (3,12; 27,25)	2 (2; 2)	<0,001	Średnia <sup>1</sup>

\*2 pts zostało utraconych z badania przed 12 tyg. w związku z czym wykluczono ich z tej analizy; ^1 pacjent został utracony z badania przed 1 wizytą kontrolną; <sup>1</sup> niepewność co do możliwości odniesienia dostępnych danych do populacji wnioskowanej (w opisie populacji nie podano bezpośrednio informacji o oporności pacjentów na leczenie SSA); \*\*obliczono za pomocą dostępnych danych; ^^ z publikacji Trainer 2000; bd-brak danych

W przypadku wszystkich rozpatrywanych dawek PEG prawdopodobieństwo wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 po 12 tygodniach badania było kilkakrotnie większe w porównaniu do grupy kontrolnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy w 12 tyg. terapii w grupach leczonych PEG (10 mg, 15 mg, 20 mg) jest odpowiednio: 3,97, 7,15, 8,49 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Obliczone korzyści względne są na korzyść ocenianej interwencji. Obserwowano dodatnią zależność pomiędzy dawką, a częstością występowania normalizacji IGF-1. Wartości NNT wynosiły: NNT = 4 (95% CI: 2; 15) dla PEG 10 mg, NNT = 2 (95% CI: 2; 3) dla dawki PEG 15 mg i NNT = 2 (95% CI: 2; 2) dla PEG 20 mg. Oznacza to, że leczenie przez 12 tygodni 4 pacjentów PEG 10 mg, 2 pacjentów PEG 15

mg i PEG 20 mg zamiast placebo skutkować będzie jednym dodatkowym przypadkiem normalizacji poziomu IGF-1 w surowicy.

Ponadto, częstość występowania normalizacji stężenia IGF-1 w dawce zmiennej PEG była również bardzo wysoka i wynosiła 64% dla oceny w 12 tyg, oraz 75% dla oceny podczas jakiegokolwiek wizyty.

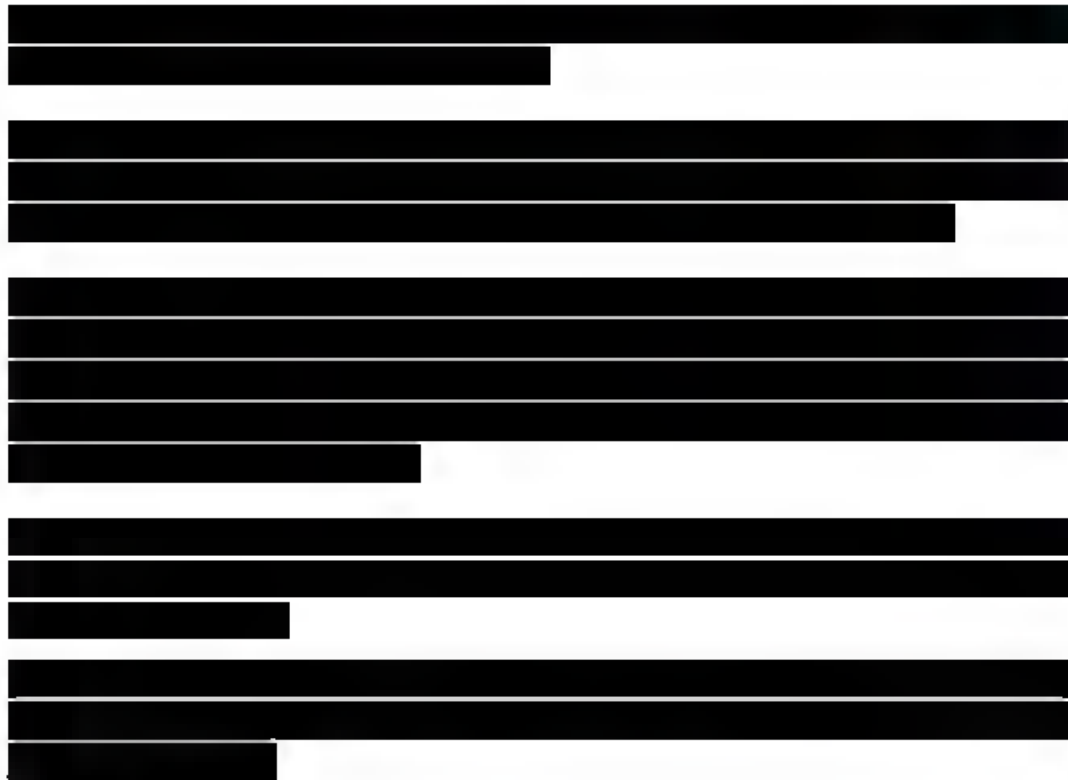
Podobne wyniki uzyskano dla temat odsetka pacjentów z normalizacją stężenia IGF-1 podczas każdej z wizyt kontrolnych badania i w tym przypadku również obliczone korzyści względne były istotnie większe w grupach PEG (10, 15 lub 20 mg) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Niska górna wartość przedziału ufności parametru NNT dla punktu końcowego „normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy” sugeruje zarówno istotność statystyczną jak i kliniczną wyniku.

[Redacted Table Content]

[Redacted Text]





### 10.5.2. Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy

W publikacji *Trainer 2000* poddano ocenie procentową zmianę stężenia IGF-1 w surowicy w 12 tyg terapii względem wartości wyjściowych.

Szczegółowe dane dla ww. punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8 Wyniki skuteczności klinicznej: procentowa zmiana stężenia IGF-1 w surowicy (populacja ogółem) PEG (10 mg, 15 mg | 20 mg) vs grupa kontrolna (*Trainer 2000*)

Interwencja	N	Wartość wyjściowa IGF-1, µg/l (SD)	Wartość IGF-1, µg/l (SD), w 12 tyg	Procentowa zmiana wartości wyjściowej w 12 tyg. (SD)	Różnica zmian procentowych (95% CI)**	P^^	GRADE
PEG 10 mg vs grupa kontrolna (populacja ogółem)							
PEG	26	627 (251)	449 (220)	-26,7% (27,9)	-22,70 p.p (-34,95;-10,45)	<0,001	Średnia <sup>1</sup>
Grupa kontrolna	31 <sup>^</sup>	670 (288)	640 (288)	-4,0% (16,8)			
PEG 15 mg vs grupa kontrolna (populacja ogółem)							
PEG	26	649 (293)	321 (203)	-50,1% (26,7)	-46,10 p.p (-57,94;-34,26)	<0,001	Średnia <sup>1</sup>

Interwencja	N	Wartość wyjściowa IGF-1, µg/l (SD)	Wartość IGF-1, µg/l (SD), w 12 tyg	Procentowa zmiana wartości wyjściowej w 12 tyg. (SD)	Różnica zmian procentowych (95% CI)**	P^^	GRADE
Grupa kontrolna	31 <sup>^</sup>	670 (288)	640 (288)	-4,0% (16,8)			
PEG 20 mg vs grupa kontrolna (populacja ogółem)							
PEG	28	732 (205)	279 (183)	-62,5% (21,3)	-58,50 p.p (-68,36;-48,64)	<0,001	Średnia <sup>1</sup>
Grupa kontrolna	31 <sup>^</sup>	670 (288)	640 (288)	-4,0% (16,8)			

<sup>1</sup> niepewność co do możliwości odniesienia dostępnych danych do populacji wnioskowanej (w opisie populacji nie podano bezpośrednio informacji o oporności pacjentów na leczenie SSA); \*\*obliczona za pomocą dostępnych danych; p.p-punktów procentowych; <sup>^</sup>1 pacjent został utracony z badania przed 1 oceną wizytą kontrolną; ^^wynik z publikacji *Trainer 2000*

We wszystkich trzech grupach pacjentów stosujących PEG nastąpiła znamienna redukcja stężenia IGF-1 w surowicy. Największą procentową zmianę stężenia IGF-1 we krwi odnotowano dla najwyższej stosowanej dawki pegwisomantu, natomiast w grupie kontrolnej była ona wielokrotnie niższa. Średnie stężenie IGF-1 zmalało od wartości wyjściowej o 4,0% (SD: 16,8%) w grupie kontrolnej, 26,7% (SD: 27,9%) w grupie otrzymującej PEG 10 mg, 50,1% (SD: 26,7%) w grupie PEG 15 mg oraz 62,5% (SD: 21,3%) w grupie otrzymującej PEG 20 mg. We wszystkich grupach chorych leczonych pegwisomantem redukcja stężenia IGF-1 była znamiennej wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej. Obliczone różnice średnich zmian procentowych wynosiły odpowiednio: -22,70 p.p (95% CI: -34,95; -10,45) dla PEG 10 mg, 46,10 p.p (95% CI: -57,94; -34,26) dla PEG 15 mg) oraz -58,50 p.p (95%CI: -68,36; -48,64) dla PEG 20 mg.

Ponadto, w publikacji *Trainer 2000* wskazano, iż różnice między dawkami PEG były istotne statystycznie: 10 mg vs 15 mg, p = 0,005; 10 mg vs 20 mg, p < 0,001 | 15 mg vs 20 mg, p = 0,02.




Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa w ml, (SD)	Średnia wartość w 12 tyg. w ml, (SD)	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych** (95% CI)	Różnica średnich zmian końcowych (95% CI)**	P <sup>^^</sup>	GRADE
PEG 15 mg vs grupa kontrolna							
PEG	26	3,3 (6,1)	3,4 (6,3)	-0,10 (-3,47, 3,27)*	-0,20 (-2,49, 2,09)	0,35	Średnia <sup>1</sup>
Grupa kontrolna	31 <sup>^^</sup>	1,9 (1,8)	1,8 (1,8)	0,10 (-0,80, 1,00)*			
PEG 20 mg vs grupa kontrolna							
PEG	28	2,1 (1,9)	2,2 (2,0)	-0,10 (-1,10; 0,92)*	-0,20 (-1,49, 1,09)	0,91	Średnia <sup>1</sup>
Grupa kontrolna	31 <sup>^^</sup>	1,9 (1,8)	1,8 (1,8)	0,10 (-0,80; 1,00)*			

<sup>1</sup> niepewność co do możliwości odniesienia dostępnych danych do populacji wnioskowanej (w opisie populacji nie podano bezpośrednio informacji o oporności pacjentów na leczenie SSA); \*\*obliczono za pomocą dostępnych danych; ^^1 pacjent został utracony z badania przed 1 oceną wzytą kontrolną; \*SD obliczone na podstawie dostępnych danych

Wielkość guza utrzymywała się na mniej więcej stałym poziomie podczas 12 tygodniowego okresu terapii PEG. W grupie kontrolnej obserwowano nieznaczne obniżenie objętości guza względem wartości wyjściowych (1,9 vs 1,8 ml). Z kolei w przypadku PEG w dawce 10 mg obserwowano brak zmian względem wartości wyjściowych (2,4 vs 2,4 ml), lub niewielkie zwiększenie guza (3,3 vs 3,4 ml) odpowiednio dla dawek 15 oraz 20 mg. Nie wykazano istotnych statystycznie zmian w wielkości objętości guza w każdej z analizowanych grup terapeutycznych w porównaniu do wartości początkowych. Również w porównaniu do grupy kontrolnej, żadna z obserwowanych zmian nie była istotna statystycznie.

#### 10.5.4. Jakość życia

W badaniu *Trainer 2000* poddano ocenie jakość życia w perspektywie oceny nasilenia objawów akromegalii, gdzie do jej analizy wykorzystano kwestionariusz SSSA (ang. *Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly*). Kwestionariusz składa się z pięciu domen, obejmujących takie objawy jak (opuchlizna tkanek miękkich, bóle stawów, bóle głowy, nadmierna potliwość, zmęczenie). Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.



Tabela 11 Wyniki skuteczności klinicznej: jakość życia wg kwestionariusza SSSA, PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (Trainer 2000)

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa, wynik (SD)	Średnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowych (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)**	p^^	GRADE
<b>Całkowity wynik kwestionariusza SSSA#</b>						
PEG 10 mg	26	14,8 (8,2)	-2,5 (4,3)	-3,80 (-6,48; -1,12)	0,02	Średnia <sup>1</sup>
PEG 15 mg	25&	17,0 (8,6)	-4,4 (5,9)	-5,70 (-8,83; -2,57)	0,004	
PEG 20 mg	28	14,9 (6,7)	-4,7 (4,7)	-6,00 (-8,74; -3,26)	<0,001	
Grupa kontrolna	31^	14,2 (7,2)	1,3 (6,0)	-	-	
<b>Podskala oceniająca stopień opuchlizny tkanek miękkich</b>						
PEG 10 mg	26	2,4 (2,4)	-0,7 (1,6)	-1,00 (-2,02; 0,02)	0,12	Średnia <sup>1</sup>
PEG 15 mg	25&	2,7 (2,4)	-1,2 (2,3)	-1,50 (-2,71; -0,29)	0,05	
PEG 20 mg	28	2,8 (2,3)	-1,3 (1,3)	-1,60 (-2,54; -0,66)	<0,001	
Grupa kontrolna	31^	2,1 (1,9)	0,3 (2,3)	-	-	
<b>Podskala oceniająca bóle stawów</b>						
PEG 10 mg	26	3,0 (1,9)	-0,3 (1,8)	-0,40 (-1,34; 0,54)	0,68	Średnia <sup>1</sup>
PEG 15 mg	25&	3,2 (2,5)	-0,5 (2,5)	-0,60 (-1,77; 0,57)	0,17	
PEG 20 mg	28	2,8 (2,0)	-0,4 (2,1)	-0,50 (-1,50; 0,50)	0,10	
Grupa kontrolna	31^	3,7 (2,0)	0,1 (1,8)	-	-	
<b>Podskala oceniająca ból głowy</b>						
PEG 10 mg	26	2,5 (2,2)	-0,4 (1,6)	-0,50 (-1,36; 0,36)	0,58	Średnia <sup>1</sup>
PEG 15 mg	25&	3,0 (2,3)	-0,3 (1,4)	-0,40 (-1,21; 0,41)	0,62	
PEG 20 mg	28	2,1 (1,9)	-0,3 (2,0)	-0,40 (-1,35; 0,55)	0,24	
Grupa kontrolna	31^	2,1 (2,1)	0,1 (1,7)	-	-	
<b>Podskala oceniająca nadmierną potliwość</b>						
PEG 10 mg	26	3,2 (2,2)	-0,6 (1,6)	-0,70 (-1,56; 0,16)	0,21	Średnia <sup>1</sup>
PEG 15 mg	25&	3,8 (2,1)	-1,1 (1,3)	-1,20 (-1,99; -0,41)	0,003	
PEG 20 mg	28	3,3 (1,9)	-1,7 (1,6)	-1,80 (-2,64; -0,96)	<0,001	

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa, wynik (SD)	Średnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowych (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)**	p^^	GRADE
Grupa kontrolna	31 <sup>^</sup>	3,1 (2,5)	0,1 (1,7)	-	-	
Podskala oceniająca zmęczenie						
PEG 10 mg	26	3,7 (1,9)	-0,5 (1,4)	-1,20 (-1,95, -0,45)	0,03	Średnia <sup>1</sup>
PEG 15 mg	25&	4,3 (2,5)	-1,3 (1,7)	-2,00 (-2,85, -1,15)	<0,001	
PEG 20 mg	28	3,9 (2,0)	-1,0 (1,6)	-1,70 (-2,49, -0,91)	<0,001	
Grupa kontrolna	31 <sup>^</sup>	3,2 (1,9)	0,7 (1,5)	-	-	

<sup>1</sup> niepewność co do możliwości odniesienia dostępnych danych do populacji wnioskowanej (w opisie populacji nie podano bezpośrednio informacji o oporności pacjentów na leczenie SSA); \*\*obliczono za pomocą dostępnych danych; ^^ z publikacji *Trainer 2000*; <sup>^</sup>1 pacjent został utracony z badania przed 1 oceną wizytą kontrolną; & jeden pacjent nie mówił w języku angielskim i z tego powodu nie został włączony do oceny jakości życia; #całkowity wynik dla objawów i symptomów opierał się na skumulowanym wyniku od 0 do 40. (suma pięciu domen)

We wszystkich grupach stosujących poszczególne dawki pegwisomantu odnotowano poprawę ogólnej jakości życia (obniżenie punktacji), podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano jej pogorszenie (podwyższenie punktacji).

Dla wszystkich ocenianych dawek pegwisomantu istotne statystycznie różnice w porównaniu do grupy kontrolnej obserwowano w przypadku całkowitego wyniku kwestionariusza SSSA. Obliczone różnice średnich zmian wynoszą odpowiednio -3,80 (95% CI: -6,48; -1,12) dla PEG 10 mg, -5,70 (95% CI: -8,83, -2,57) dla PEG 15 mg, -6,00 (95% CI: -8,74, -3,26) dla PEG 20 mg.

Dla podskali oceniającej zmęczenie również uzyskano znamienne większą redukcję w liczbie punktów dla wszystkich analizowanych dawek PEG w porównaniu do grupy kontrolnej.

W przypadku podskali oceniającej stopień opuchlizny tkanek miękkich oraz podskali oceniającej nadmierną potliwość, znamiennej redukcji liczby punktów w skalach w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano dla PEG 15 i 20 mg. W pozostałych podskalach SSSA nie zaobserwowano znamiennej statystycznie zmian w porównaniu do grup kontrolnej.

### 10.5.5. Zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich

Zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich (rozmiar pierścionka) analizowano w badaniu *Trainer 2000*. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12 Wyniki skuteczności klinicznej: zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich, PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (*Trainer 2000*)

Interwencja	N	Zmiana od wartości wyjściowej w 12 tyg., średnie zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich (rozmiar pierścionka), (SD)	Wartość statystyczna p <sup>^^</sup>	GRADE
PEG 10 mg	26	-0,8 (1,6)	0,16	Średnia <sup>1</sup>
PEG 15 mg	26	-1,9 (2,0)	0,001	
PEG 20 mg	28	-2,5 (3,3)	< 0,001	
Grupa kontrolna	31 <sup>^</sup>	-0,1 (2,3)	-	

<sup>1</sup> niepewność co do możliwości odniesienia dostępnych danych do populacji wnioskowanej (w opisie populacji nie podano bezpośrednio informacji o oporności pacjentów na leczenie SSA); <sup>^^</sup> z publikacji *Trainer 2000*; p; <sup>^1</sup> pacjent został utracony z badania przed 1 oceną wizytą kontrolną;

Na początku badania, średni rozmiar pierścionka wśród badanych pacjentów odpowiadał rozmiarowi „X” wg standardowej europejskiej numeracji rozmiarów. Po 12 tyg., rozmiar w grupie PEG średnio zmniejszył się o 0,8 (SD: 1,6), 1,9 (SD: 2,0) oraz 2,5 (SD: 3,3), odpowiednio dla dawek 10, 15 oraz 20 mg. Z kolei w grupie kontrolnej średnio zmalał o 0,1 (SD). W przypadku porównania z grupą kontrolną, różnice obserwowane dla PEG 10 mg okazały się nieistotne statystycznie (p = 0,16), natomiast w przypadku wyższych dawek – 15 oraz 20 mg obserwowano znaczne statystycznie zmniejszenie opuchlizny rąk, ocenione w kontekście rozmiaru pierścionka (p = 0,001 oraz p < 0,001), w porównaniu z grupą kontrolną.

### 10.6. Bezpieczeństwo

We włączonym badaniu klinicznym (*Trainer 2000*) analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- Utrata pacjentów z badania;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane.

Okres leczenia zastosowany w badaniu wynosił 12 tygodni. Wyniki z badania *Trainer 2000* zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. Zatem analiza ITT została zachowana.

### 10.6.1. Utrata pacjentów z badania

Autorzy badania *Trainer 2000* analizowali dla 12-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, których utracono z badania.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 13 Wyniki bezpieczeństwa: utraty pacjentów z badania, PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (*Trainer 2000*)

Dawka interwencji	PEG n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR (95% CI)**	GRADE
PEG 10 mg	0/26 (0)	2/32 (6,3)	0,16 (0,01, 2,63)^	Wysoka
PEG 15 mg	2/26 (7,7)		1,23 (0,19, 8,15)	
PEG 20 mg	0/28 (0)		0,15 (0,01, 2,45)^	

\*\*obliczono za pomocą dostępnych danych; ^Obliczono metodą Peto

Dwóch pacjentów z grupy kontrolnej utracono z badania. Jeden z nich został utracony z powodu wystąpienia u niego uporczywych bólów głowy, z kolei drugi chory został usunięty z badania po 5 dniach (rozrost guza uciskający na skrzyżowanie wzrokowe), został on jednak uwzględniony w analizie bezpieczeństwa.

Pacjent przydzielony do grupy PEG 15 mg został wycofany po 1 tyg. leczenia ze względu na uporczywy ból głowy. Natomiast u innego pacjenta otrzymującego PEG 15 mg odnotowano znacznie zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej oraz asparaginianowej, co również skutkowało wykluczeniem pacjenta z badania.

Obliczone ryzyko względne dla porównania PEG 15 mg vs grupa kontrolna nie wykazało znamienności statystycznej wyników.

### 10.6.2. Poważne zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *Trainer 2000* analizowali dla 12-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Szczegółowe dane zamieszczono w tabelach poniżej.



Tabela 14 Wyniki bezpieczeństwa: poważne zdarzenia niepożądane, PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (*Trainer 2000*)

Dawka interwencji	PEG n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	OR Peto** (95% CI)	GRADE
Poważne zdarzenie niepożądane				
PEG 10 mg	0/26 (0)	0/32 (0)	9,31 (0,18, 479,07)	Wysoka
PEG 15 mg	1/26 (3,8)			
PEG 20 mg	0/28 (0)			

\*\*obliczono za pomocą dostępnych danych

Odnotowano wyłącznie 1 poważne zdarzenie niepożądane w grupie PEG 15 mg. U pacjenta odnotowano znacznie zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej oraz asparaginianowej po 8 tyg. terapii, co skutkowało wykluczeniem pacjenta z badania. U pacjenta po podwyższeniu powyższych parametrów wystąpiło łagodne zmęczenie, przy czym poziom bilirubiny w surowicy i stężenia fosfatazy alkalicznej nie wzrosł. Testy serologiczne były negatywne, a USG wątroby nie wykazało nieprawidłowości. Po zaprzestaniu leczenia, wartości tych parametrów wróciły do normy, po czym znów uległy podwyższeniu po ponownym podaniu leku. Zwiększenie parametrów obserwowano tylko w tym jednym przypadku, u pozostałych pacjentów pozostawały one w normie. Obliczony iloraz szans metodą Peto dla porównania PEG 15 vs grupa kontrolna nie wykazał znamienności statystycznej wyników.

### 10.6.3. Zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *Trainer 2000* poddali ocenie odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane. Szczegółowe dane zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 15 Wyniki bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (*Trainer 2000*)

Dawka interwencji	PEG n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR** (95% CI)	GRADE
Zakażenia górnych dróg oddechowych				
PEG 10 mg	5/26 (19)	5/32 (16)	1,23 (0,40, 3,60)	Wysoka
PEG 15 mg	4/26 (15)		0,98 (0,29, 3,30)	
PEG 20 mg	5/28 (18)		1,14 (0,37, 3,54)	
PEG w zmiennej dawce**	14/80 (17,5)		1,12 (0,44; 2,85)	
Reakcje w miejscu iniekcji				

Dawka interwencji	PEG n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR** (95% CI)	GRADE
PEG 10 mg	2/26 (8)	0/32 (0)	9,69 (0,58, 161,12)*	Wysoka
PEG 15 mg	1/26 (4)		9,31 (0,18, 479,07)*	
PEG 20 mg	3/28 (11)		9,19 (0,91, 92,36)*	
PEG w zmiennej dawce**	6/80 (7,5)		4,33 (0,71; 26,54)*	
Ból głowy				
PEG 10 mg	3/26 (12)	4/32 (12)	0,92 (0,23, 3,76)	Wysoka
PEG 15 mg	2/26 (8)		0,62 (0,12, 3,10)	
PEG 20 mg	3/28 (11)		0,86 (0,21, 3,51)	
PEG w zmiennej dawce**	8/80 (10)		0,80 (0,26, 2,47)	
Dolegliwość bólowa&				
PEG 10 mg	2/26 (8)	2/32 (6)	1,23 (0,19, 8,15)	Wysoka
PEG 15 mg	1/26 (4)		0,62 (0,06, 6,41)	
PEG 20 mg	4/28 (14)		2,29 (0,45, 11,55)	
PEG w zmiennej dawce**	7/80 (8,8)		1,40 (0,31, 6,38)	
Biegunka				
PEG 10 mg	1/26 (4)	1/32 (3)	1,23 (0,08, 18,74)	Wysoka
PEG 15 mg	0/26 (0)		0,16 (0,00, 8,40)*	
PEG 20 mg	4/28 (14)		4,57 (0,54, 38,54)	
PEG w zmiennej dawce**	5/80 (6,3)		2,00 (0,24, 16,46)	
Nudności				
PEG 10 mg	0/26 (0)	1/32 (3)	0,16 (0,00, 8,40)*	Wysoka
PEG 15 mg	2/26 (8)		2,46 (0,24, 25,66)	
PEG 20 mg	4/28 (14)		4,57 (0,54, 38,54)	
PEG w zmiennej dawce**	6/80 (7,5)		2,40 (0,30; 19,15)	
Wzdęcia				
PEG 10 mg	0/26 (0)	0/32 (0)	9,31 (0,18, 479,07)*	Wysoka
PEG 15 mg	1/26 (4)			
PEG 20 mg	3/28 (11)			
PEG w zmiennej dawce**	4/80 (5)			

\*\*obliczono za pomocą dostępnych danych; \*obliczone metodą Peto; &dolegliwości bólowe obejmujące skórę głowy, szyi, ramion i nóg

Podczas 12 tyg. trwania badania pegwisomant był dobrze tolerowany przez pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaobserwowanymi w grupie stosującej PEG były: infekcje górnych dróg oddechowych (17,5%), bóle

głowy (10%) oraz dolegliwości bólowe (8,8%). Biegunki, nudności i wzdęcia najczęściej występowały w grupie pegwisomantu w dawce 20 mg.

Obliczone ryzyka względne dla porównania PEG (10 mg, 15 mg, 20 mg) vs grupa kontrolna nie wykazały istotności statystycznej wyników.

## 10.7. Wyniki przedłużonej fazy badania *Trainer 2000*

W fazie dodatkowej przedstawionej w publikacji *van der Lely 2001* w zakresie oceny skuteczności klinicznej PEG analizowano następujące punkty końcowe:

- normalizację stężenia IGF-1 po 12 msc okresie obserwacji lub dłuższym;
- Zmiana stężenia IGF-1 w surowicy;
- Objętość gruczolaka przysadki;
- Parametry laboratoryjne związane z rozwojem cukrzycy.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów oraz parametry życiowe, parametry laboratoryjne.

### 10.7.1. Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla normalizacji stężenia IGF-1 po 12 msc lub w dłuższym okresie obserwacji.

Tabela 16 Skuteczność kliniczna-normalizacja stężenia IGF-1 po 12 msc lub dłuższym okresie obserwacji; PEG (*Van der Lely 2001*)

Interwencja	Okres obserwacji	Badana kohorta, N	N (%)	GRADE
PEG (max. dawka 40 mg/dzień) <sup>^</sup>	12 msc lub dłużej	90	87 (97)	Średnia <sup>1</sup>

<sup>1</sup> niepewność co do możliwości odniesienia dostępnych danych do populacji wnioskowanej (w opisie populacji nie podano bezpośrednio informacji o oporności pacjentów na leczenie SSA); <sup>^</sup> dawka zmienna, od 10 mg dziennie do 40 mg dziennie (zmiana co 5 mg).

W czasie leczenia pegwisomantem przez 12 msc lub w dłuższym okresie obserwacji aż 97% pacjentów uzyskało normalizację stężenia IGF-1.

### 10.7.2. Zmiana stężenia IGF-1 w surowicy

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla zmiany stężenia IGF-1 po 12 msc lub w dłuższym okresie.

Tabela 17 Skuteczność kliniczna - średnia zmiana stężenia IGF-1 w surowicy po 6, 12 i 18 msc okresie obserwacji; PEG (Van der Lely 2001)

Badana kohorta, leczona PEG	Okres obserwacji	Wartość wyjściowa IGF-1, $\mu\text{g/l}$ (SD)	Wartość IGF-1, $\text{mg/l}$ (SE), w 6,12, 18 msc	p	GRADE
N=131	6 msc	760 (306)	467 (24)	<0,001	Średnia <sup>1</sup>
N=90	12 msc	806 (297)	526 (29)	<0,001	Średnia <sup>1</sup>
N=39	18 msc	847 (321)	523 (40)	<0,001	Średnia <sup>1</sup>

<sup>1</sup> niepewność co do możliwości odniesienia dostępnych danych do populacji wnioskowanej (w opisie populacji nie podano bezpośrednio informacji o oporności pacjentów na leczenie SSA)

W poszczególnych kohortach na skutek leczenia pegwisolantem odnotowano znamiennej redukcję stężenia IGF-1 o co najmniej 50%. Redukcja ww. parametru była znamiennej statystycznie względem wartości wyjściowych dla wszystkich analizowanych grup ( $p < 0,001$ ).

### 10.7.3. Objętość guza przysadki

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla średniej objętości guza przysadki po 12 msc lub w dłuższym okresie.

Tabela 18 Skuteczność kliniczna-średnia zmiana objętości guza przysadki; PEG (Van der Lely 2001)

Interwencja	Średni okres obserwacji, msc, (SE)	Badana kohorta, N	Średnia wartość wyjściowa objętości guza w ml, (SE)	Średnia objętość guza w ml, (SE) po okresie obserwacji	Średnia redukcja guza w ml, (SE)	p	GRADE
PEG (max. dawka 40 mg/dzień) <sup>^</sup>	11,46 (0,7)	131	2,41 (0,31)	2,37 (0,31)	0,033 (0,057)	0,353	Średnia <sup>1</sup>

<sup>1</sup> niepewność co do możliwości odniesienia dostępnych danych do populacji wnioskowanej (w opisie populacji nie podano bezpośrednio informacji o oporności pacjentów na leczenie SSA),<sup>^</sup> dawka zmienna, od 10 mg dziennie do 40 mg dziennie (zmiana co 5 mg).

Objętość guza przysadki oceniano na podstawie zdjęć z rezonansu magnetycznego na początku badania u 149 pacjentów, gdzie u 59 (40%) guz był wielkości poniżej 1  $\text{cm}^3$ . Średnia objętość guza uległa redukcji, jednak zmiana ta nie osiągnęła znamiennej statystycznej. Dwóch pacjentów



wymagało leczenia ze względu na wzrost guza, przy czym zaznaczono, iż przyczyna ich powstania była niejasna. Ponadto, nie odnotowano związku pomiędzy czasem trwania leczenia PEG, a wielkością guza.

#### 10.7.4. Gospodarka węglowodanowa

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla parametrów laboratoryjnych związanych z rozwojem cukrzycy po 6, 12 i 18 msc okresie obserwacji.

Tabela 19 Skuteczność kliniczna- parametry laboratoryjne związane z rozwojem cukrzycy po 6, 12 i 18 msc okresie obserwacji; PEG (Van der Lely 2001)

Punkt końcowy	Badana kohorta, leczona PEG	Okres obserwacji	Wartość wyjściowa hemoglobiny glikowanej, (SE)	Wartość hemoglobiny glikowanej, (SE) w 6, 12, 18 msc	GRADE
Poziom stężenia hemoglobiny glikowanej	N=131	6 msc	5,7% (0,1)	5,7% (0,1)	Średnia
	N=90	12 msc	5,4% (0,1)	5,7% (0,1)	Średnia
	N=39	18 msc	5,8% (0,1)	5,7% (0,1)	Średnia
Punkt końcowy	Badana kohorta, leczona PEG	Okres obserwacji	Wartość wyjściowa poziomu insuliny na czczo mU/L. (SE)	Wartość poziomu insuliny na czczo mU/L. (SE) w 6, 12, 18 msc	GRADE
	N=131	6 msc	23,0 (4,1)	15,8 (3,6)	Średnia <sup>1</sup>
Poziom insuliny na czczo	Wartość statystyczna p=0,0717*				
	N=90	12 msc	23,0 (4,1)	12,4 (2,5)	Średnia <sup>1</sup>
	Wartość statystyczna p=0,0075*				
Punkt końcowy	N=39	18 msc	23,3 (6,3)	12,4 (2,2)	Średnia <sup>1</sup>
	Wartość statystyczna p= 0,0393*				
	Badana kohorta, leczona PEG	Okres obserwacji	Wartość wyjściowa poziomu glukozy na czczo mg/L. (SE)	Wartość poziomu insuliny na czczo mg/L. (SE) w 6, 12, 18 msc	GRADE
Poziom glukozy na czczo	N=131	6 msc	1053 (74)	862 (19,8)	Średnia <sup>1</sup>
	Wartość statystyczna p= 0,0130*				
	N=90	12 msc	1053 (74)	906 (23)	Średnia <sup>1</sup>
Punkt końcowy	Wartość statystyczna p= 0,0531*				
	N=39	18 msc	984 (34)	904 (21)	Średnia <sup>1</sup>
	Wartość statystyczna p= 0,0125*				

<sup>1</sup> niepewność co do możliwości odniesienia dostępnych danych do populacji wnioskowanej (w opisie populacji nie podano bezpośrednio informacji o oporności pacjentów na leczenie SSA); \*dane z publikacji Van der Lely 2001

Poziom stężenia insuliny na czczo oraz poziomy stężenia glukozy na czczo we wszystkich okresach obserwacji uległ zmniejszeniu. Nie zaobserwowano istotnych zmian stężenia hemoglobiny glikowanej w poszczególnych grupach wydzielonych ze względu na okres obserwacji (6, 12 i 18 miesięcy).

### 10.7.1. Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych występujących u przynajmniej 10% po 18 msc okresie obserwacji.

Tabela 20 Bezpieczeństwo-zdarzenia niepożądane występujące u przynajmniej 10% pacjentów; PEG (Van der Lely 2001)

Zdarzenia niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n	%	GRADE
Ból głowy	PEG (max. dawka 40 mg/dzień)*	18 msc	160	41	26	Średnia
Zakażenia				52	33	Średnia
Przypadkowe urazy				28	18	Średnia
Ból				36	23	Średnia
Objawy grypopochodne				33	21	Średnia
Reakcje w miejscu iniekcji				18	11	Średnia
Ból pleców				21	13	Średnia
Astenia				21	13	Średnia
Biegunka				23	14	Średnia
Zapalenie zatok				16	10	Średnia
Hipercholesterolemia				23	14	Średnia
Bóle stawów				19	12	Średnia

\* dawka zmienna, od 10 mg dziennie do 40 mg dziennie (zmiana co 5 mg).

Długoterminowa ocena profilu bezpieczeństwa pegwisomantu wykazała, że najczęstszymi odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia, ból głowy, objawy grypopochodne oraz ból. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były

zgłaszane przez 18 pacjentów (11%) i na ogół miały charakter łagodny i nie wymagały dodatkowego leczenia.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki dla parametrów laboratoryjnych oraz parametrów życiowych po zastosowaniu PEG.

Tabela 21 Bezpieczeństwo-parametry laboratoryjne, parametry życiowe; PEG (Van der Lely 2001)

Punkt końcowy	Omówienie	GRADE
Parametry laboratoryjne, parametry życiowe	<p>Średnie stężenie azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny, bilirubiny, enzymów wątrobowych, trójglicerydów, białych krwinek, płytek krwi, poziomu hematokrytu mieściły się w granicach normy na początku badania, ale nie uległy zmianie podczas trwania badania. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w parametrach życiowych, w zapisie EKG oraz RTG klatki piersiowej.</p> <p>Średnie stężenie cholesterolu w surowicy krwi na początku badania (5,23 mmol/L [SE: 0,08]) znajdowało się powyżej zalecanego poziomu, ale nie zmieniło się znacząco w czasie terapii PEG (5,88 mmol/L [0,11] u pacjentów leczonych przez &gt; 12 miesięcy).</p>	Niska

## 10.8. Podsumowanie wyników

Do analizy efektywności eksperymentalnej pegwisomantu włączono jedną próbę kliniczną z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*Trainer 2000*), w której w okresie 12 tygodni u 112 chorych porównywano placebo ze stałymi dawkami pegwisomantu (10 mg, 15 mg oraz 20 mg).

Dalszą obserwację tych chorych w okresie 18 miesięcy przedstawiono w badaniu *van der Lely 2001*.

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być kontynuacja leczenia SSA z wykorzystaniem okreotydu 30 mg lub lanreotydu 120 mg. Wytyczne AOTMIT wskazują natomiast, że komparatorem uwzględnionym w analizach może być tzw. technologia o skuteczności placebo. Biorąc pod uwagę, iż kontynuacja leczenia SSA (pomimo ich wcześniejszej nieskuteczności) jest technologią o skuteczności placebo (szczegółowe dane zawarto APD [45]) uwzględnienie w analizie klinicznej jako komparatora placebo jest założeniem prawidłowym (konserwatywnym).

Zidentyfikowano 1 RCT (*Trainer 2000*) charakteryzujące się wysoką wiarygodnością pod względem metodologicznym. W skali JADAD otrzymało 4 punkty, co wskazuje na wysoką wiarygodność badania (nie uwzględniono wyłącznie opisu metody randomizacji).

Należy podkreślić, iż w opisie populacji w badaniu *Trainer 2000* nie podano bezpośrednio informacji o oporności pacjentów na wcześniejsze leczenie w tym SSA. [REDACTED]

[REDACTED] Powyższa populacja ściśle spełnia kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Poniżej przedstawiono wyniki dla głównych punktów końcowych dla skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.



Skuteczność eksperymentalna i bezpieczeństwo- wyniki

Populacja ogółem:

- ❖ Prawdopodobieństwo wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy w grupach leczonych PEG (10 mg, 15 mg, 20 mg) jest odpowiednio: 3,97, 7,15, 8,49 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Obliczone korzyści względne są na korzyść ocenianej interwencji.
- ❖ Ponadto, częstość występowania normalizacji stężenia IGF-1 w dawce zmiennej PEG była również bardzo wysoka i wynosiła 64% dla oceny w 12 tyg, oraz 75% dla oceny podczas jakiegokolwiek wizyty.
- ❖ Wysoką normalizację IGF-1 w surowicy osiągnięto również w fazie dodatkowej badania *Trainer 2000*, gdzie w czasie leczenia PEG przez 12 msc lub w dłuższym okresie obserwacji aż 97% pacjentów uzyskało normalizację stężenia IGF-1.

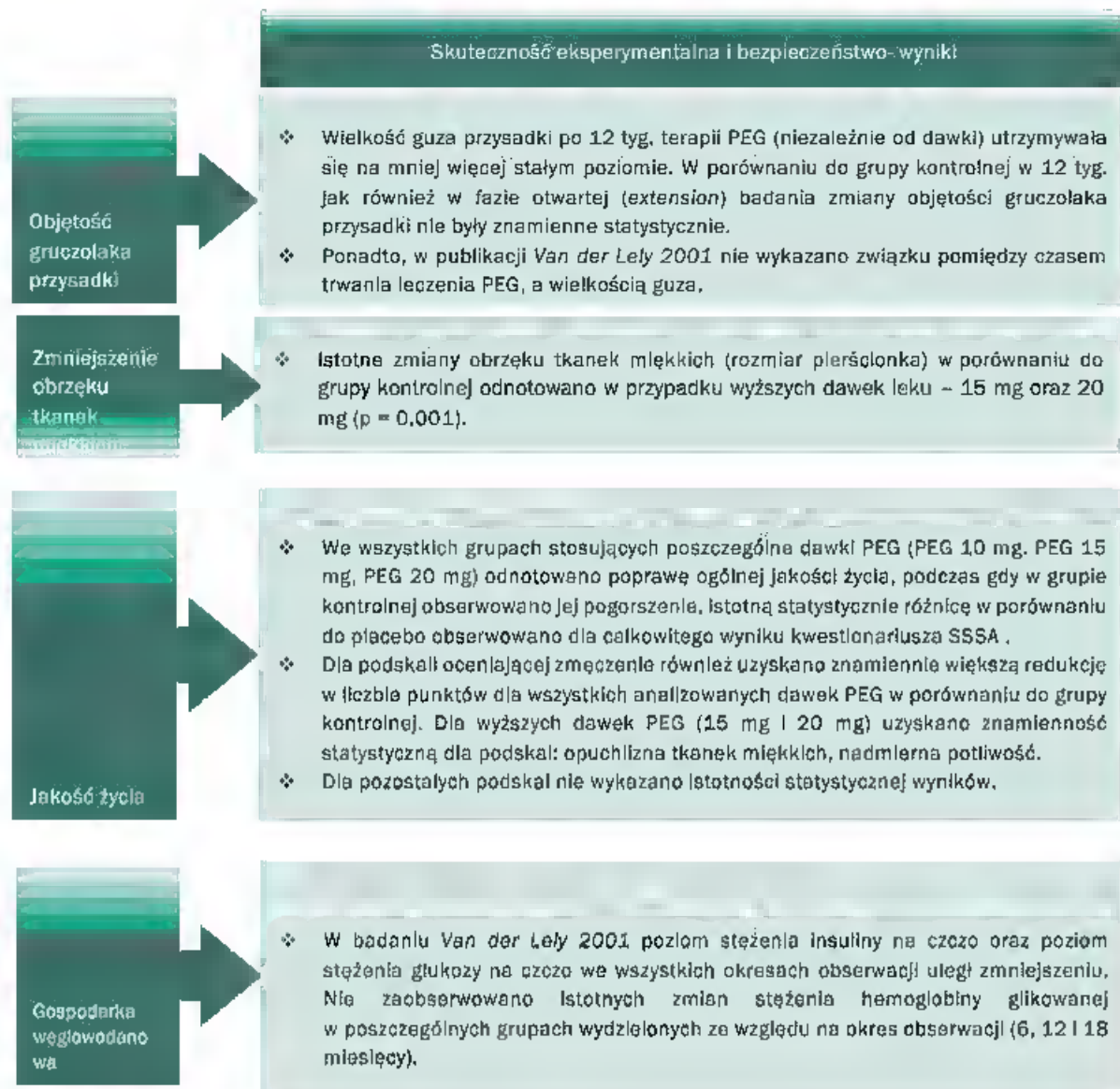
Obliczone parametry NNT (populacja ogółem (wszystkie dawki), [redacted]) [redacted] wykazały niską górną wartość przedziału ufności parametru NNT dla omawianego punktu końcowego, co sugeruje zarówno istotność statystyczną jak i kliniczną wyniku.

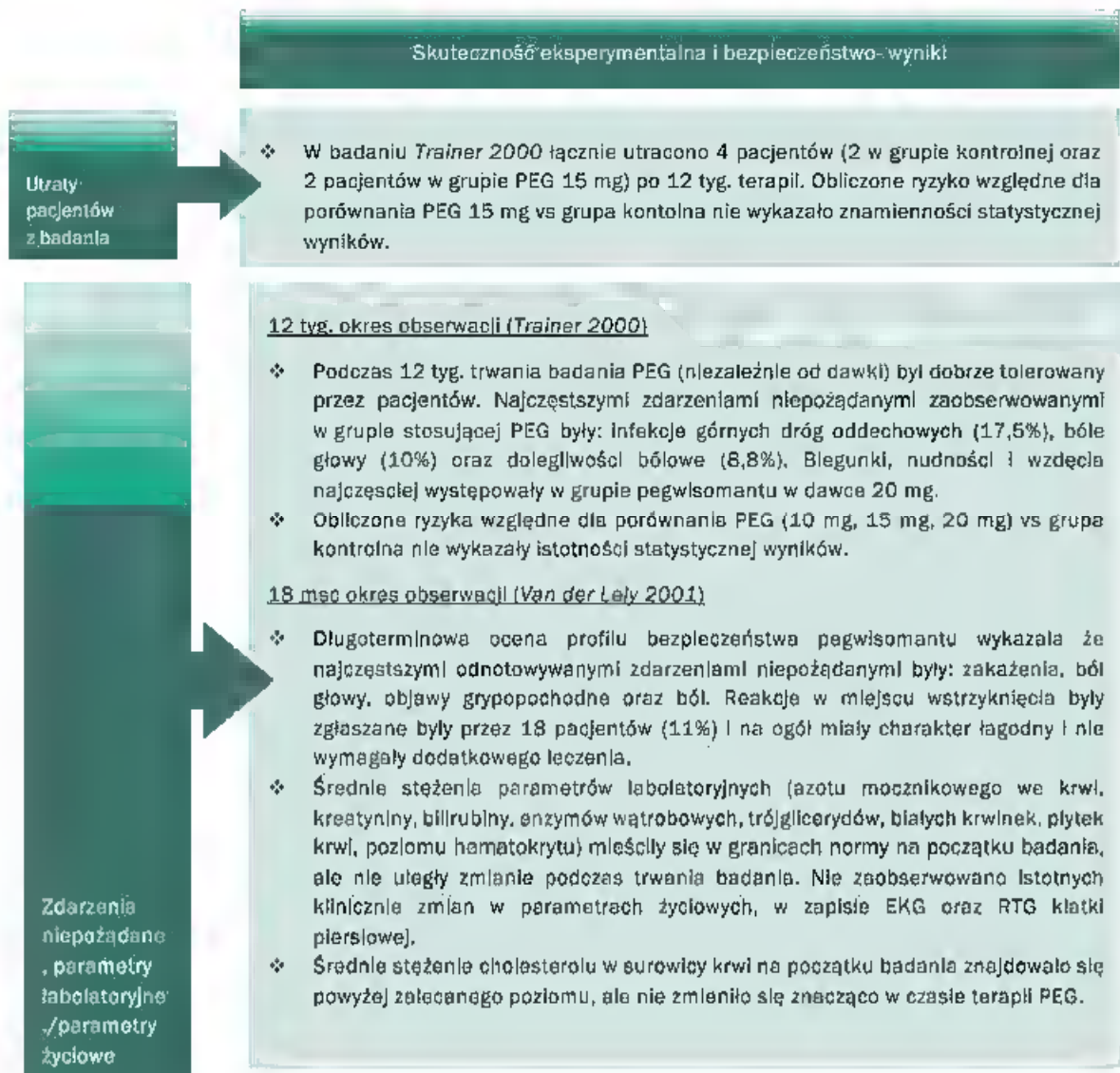
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy

Populacja ogółem:

- ❖ We wszystkich trzech grupach pacjentów stosujących PEG nastąpiła znamienna redukcja stężenia IGF-1 w surowicy. Największą procentową zmianę stężenia IGF-1 we krwi odnotowano dla najwyższej stosowanej dawki pegwismantu 62,5% (SD: 21,3%), natomiast w grupie kontrolnej była ona wielokrotnie niższa.
- ❖ Obliczone różnice średnich zmian procentowych były istotne na korzyść ocenianej interwencji.
- ❖ W fazie przedłużonej (*Van der Lely 2001*) w poszczególnych kohortach (6, 12, 18 msc) na skutek leczenia PEG odnotowano znamiennej redukcję stężenia IGF-1 o co najmniej 50%. Redukcja ww. parametru była znamiennej statystycznie względem wartości wyjściowych dla wszystkich analizowanych grup ( $p < 0,001$ ).

Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy





## 11. Ocena efektywności praktycznej (rzeczywistej) pegwisomantu w leczeniu pacjentów z akromegalią

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 8 badań obserwacyjnych (z lub bez grupy kontrolnej) oceniających monoterapię leczenia pegwisomantem w zmiennych dawkach (dopasowanych do poszczególnych pacjentów; wyjątek badanie *Zgliczyński 2007*, w którym zastosowano stałą dawkę 10 mg/d) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej - *Basavilbaso 2010*, *Buhk 2009*, *Bianchi 2013*, *Marazuela 2009*, *Marazuela 2011*, *Zgliczyński 2007* oraz rejestr ACROSTUDY (*Freda 2015*, *Strasburger 2018*) i GPOS (*Berg 2010*, *Sievers 2010*). Ocena efektywności praktycznej PEG dotyczyła pacjentów z akromegalią po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (w tym nieskutecznie leczonych analogami somatostatyny).

W 3 badaniach występowała grupa kontrolna:

- *Zgliczyński 2007*, gdzie w grupie kontrolnej znaleźli się chorzy kontynuujący dotychczasowe nieskuteczne leczenie analogami somatostatyny (tj. oktreatydem LAR);
- *Bianchi 2013*, w którym kontrolę stanowili pacjenci otrzymujący pegwisomant podawany w skojarzeniu z SSA (nie stanowiące przedmiotu oceny niniejszej analizy);
- *Berg 2010* opisujące pacjentów z rejestru GPOS, w którym kontrolę stanowiła próba z populacji ogólnej (oceniano ryzyko chorób sercowo-naczyniowych).

Z kolei w publikacji *Strasburger 2018* (rejestr ACROSTUDY) analizowano podgrupy pacjentów w zależności od schematu leczenia: 1) chorzy otrzymujący terapię SSA+PEG, 2) pacjenci, którym podawano pegwisomant w połączeniu z agonistami dopaminy (PEG+DA) oraz 3) chorzy stosujący PEG w monoterapii.

Retrospektywne badania *Marazuela 2009* oraz *Marazuela 2011* były przekrojowymi analizami danych pacjentów leczonych w wybranych ośrodkach (odpowiednio 6 i 4 ośrodki) w Hiszpanii. Celem obu badań była ocena długoterminowej (*Marazuela 2009*: 22,7 msc; *Marazuela 2011*: 29 msc) efektywności praktycznej oraz ocena wpływu różnych czynników na uzyskanie odpowiedzi pacjenta na leczenie (*Marazuela 2009*).

W analizie włączono wyniki pochodzące z rejestrów chorych leczonych pegwisomantem - ACROSTUDY, GPOS (*German Pegwisomant Observational Study*) oraz *Basavilbaso 2010* (wyniki z pierwszego rejestru argentyńskiego).

ACROSTUDY to wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie zbierające informacje na temat efektywności praktycznej pegwisomantu wśród pacjentów



z akromegalią, którego głównym celem jest monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania tego leku, z uwzględnieniem analizy rozmiarów guza przysadki. Dane zbierane są za pomocą internetowej bazy danych (dostęp przez stronę internetową), natomiast sam rejestr obejmuje pacjentów leczonych pegwisomantem lub potencjalnie kwalifikujących się do otrzymania takiego leczenia. Rejestr ACROSTUDY rozpoczął działalność w 2005 roku i obejmuje takie kraje jak: Niemcy, Francję, Holandię, Hiszpanię, USA, Włochy, Belgię, Szwecję, Danię oraz Grecję. U ponad 50% chorych pegwisomant zastąpił analogi somatostatyny lub agonistów dopaminy z powodu braku kontroli stężenia IGF-1, natomiast u 10%-15% z powodu braku tolerancji wcześniejszego leczenia. Publikacje opisujące omawiany rejestr: *Grottoli 2015, Cannavo 2015, Sievers 2015, van der Lely 2015, Brue 2009b, Tritos 2016, van der Lely 2012, van der Lely 2016, Droste 2014, Freda 2015, Chanson 2015, Bernabeu 2016, Brue 2009a, Trainer 2009, Strasburger 2018*. Do niniejszej analizy włączono wyniki z publikacji *Freda 2015 / Strasburger 2018* zawierające dane z najdłuższym okresem obserwacji (data odcięcia: 4 grudnia 2012 r. i 17 listopada 2014 r.), w którym pegwisomant podawany był w monoterapii.

GPOS to projekt o podobnych założeniach do ACROSTUDY (*de facto* stanowił pierwowzór dla tego badania) obejmujący dane z niemieckiej służby zdrowia, odnośnie 87% pacjentów leczonych pegwisomantem w tym kraju. Badanie rozpoczęto w styczniu 2004 roku i dane gromadzono w formie papierowej; obecnie większość zebranych informacji z tego rejestru została włączona do badania ACROSTUDY. W analizie wykorzystano dane z publikacji *Berg 2010* oraz *Sievers 2010*. Publikacja *Berg 2010* przedstawia ocenę obecności sercowo-naczyniowych czynników ryzyka w porównaniu do populacji ogólnej w okresie 12 miesięcy obserwacji (6 analiza z datą odcięcia danych: 15 lipca 2007r.). Z kolei w badaniu *Sievers 2010* uczestniczyli chorzy nie włączeni do innych prób klinicznych, z uzupełnionym kwestionariuszem PASQ (data odcięcia danych: wrzesień 2008 r.). Również w badaniu *Buhk 2010* (długoterminowa – do 24 miesięcy – ocena wielkości guza za pomocą rezonansu magnetycznego) wszyscy włączeni pacjenci byli rekrutowani z rejestru GPOS, a następnie ich dane zostały przetransferowane do międzynarodowej bazy danych ACROSTUDY.

Badanie *Basavilbaso 2010* prezentuje wstępne wyniki małego badania, którego dane pochodzą z pierwszego w Argentynie rejestru chorych leczonych pegwisomantem.

Łącznie we włączonych badaniach obserwacyjnych uczestniczyło 1645 dorosłych pacjentów otrzymujących PEG w monoterapii w leczeniu akromegalii, u których leczenie operacyjne i/lub radioterapia była niewystarczająca oraz, u których zastosowane leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1.

Zastosowane w badaniach średnie dawki PEG były podobne i mieściły się w zakresie dawek zalecanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Somavert (10-30 mg, dawkę dostosowywano na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy, odpowiednio zwiększając o 5 mg/d). Z ośmiu badań bez randomizacji, z których dane wykorzystano w ocenie efektywności praktycznej, pięć było badaniami retrospektywnymi (*Strasburger 2018 (ACROSTUDY), Bianchi 2013, Marazuela 2009, Marazuela 2011* oraz GPOS<sup>1</sup> z publikacji *Berg 2010, Sievers 2010*), a w pozostałych pegwisomant oceniano w sposób prospektywny (*Zgliczyński 2007, Buhk 2010* oraz ACROSTUDY opisane w publikacji *Freda 2015*). Jedynie w badaniu *Basavilbaso 2010* nie przedstawiono dokładnej metodyki badania przy czym biorąc pod uwagę, iż dane pacjentów zbierane były za pomocą dokumentacji medycznej (tj. *medical records*), można wnioskować o retrospektywnym charakterze badania.

Badania te oceniały efektywność praktyczną (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pegwisomantu stosowanego w długim okresie czasu – od powyżej 1 roku, aż do 11 lat terapii (zakres maksymalny z badania ACROSTUDY), jedynie publikacje *Zgliczyński 2007* (PEG w monoterapii podawany przez 12 tyg.) i *Basavilbaso 2010* podają wyniki odpowiednio po 3 i 6 miesiącach.

W rejestrach ACROSTUDY, GPOS oraz *Buhk 2010* stosunek płci wynosił w przybliżeniu 1:1, natomiast w badaniu *Zgliczyński 2007* przechylał się w stronę płci męskiej (60% mężczyzn), a w pozostałych badaniach (*Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, Marazuela 2011, Bianchi 2013*) na stronę płci żeńskiej (17-45% mężczyzn).

Włączeni pacjenci mieli średnio około czterdziestu (*Zgliczyński 2007*), pięćdziesięciu (ACROSTUDY, GPOS, *Marazuela 2009, Marazuela 2011, Buhk 2010*) lub więcej lat (*Berg 2010*). W publikacji *Basavilbaso 2010* oraz *Bianchi 2013* nie podano informacji dotyczących wieku pacjentów, a jedynie średni wiek pacjentów w momencie diagnozy wynoszący średnio 39-42 lat.

Dane pochodzące od ocenianych pacjentów dotyczące wyjściowego poziomu IGF-1 podano we wszystkich badaniach – w czterech z nich (*Zgliczyński 2007, Basavilbaso 2010, Bianchi 2013, GPOS*) przedstawiono je w formie średniego stężenia IGF-1 w surowicy w µg/ml, a w trzech badaniach informacje dotyczące stężenia IGF-1 przedstawiono w formie wielokrotności (*Buhk 2010*) lub procenta (*Marazuela 2009, Marazuela 2011*) górnego zakresu normy.

---

<sup>1</sup> GPOS (*German Pegwisomant Observational Study*) to rejestr (obserwacyjne, wieloośrodkowe, prospektywne badanie typu „surveillance”, bez grupy kontrolnej) obejmujący dane z niemieckiej służby zdrowia, które obejmują 87% pacjentów leczonych pegwisomantem w tym kraju. Natomiast wyniki dla monoterapii PEG z ww. rejestru przedstawiono w publikacjach: *Berg 2010* oraz *Sievers 2010* w postaci retrospektywnej.

U pacjentów włączonych do badań obserwacyjnych średni czas trwania choroby wynosił od 4,5-5 lat (*Buhk 2010, Bianchi 2013, Strasburger 2018*) do 7,5 (*Basavilbaso 2010*) – 15 lat (GPOS). W publikacjach opisujących pozostałe próby kliniczne nie podano informacji dotyczących czasu trwania choroby u ocenianej populacji pacjentów z akromegalią.

Spośród wszystkich opisywanych badań, w czterech (*Marazuela 2009, Marazuela 2011, Buhk 2010 i Zgliczyński 2007*) podano informacje o tym, że wszyscy (100%) włączeni pacjenci byli wcześniej leczeni (z niepowodzeniem) analogami somatostatyny. Natomiast w badaniu *Basavilbaso 2010* odsetki pacjentów otrzymujących wcześniejszą terapię farmakologiczną (po której nie uzyskano kontroli biochemicznej lub jej nie tolerowali - zapis wynikający z kryteriów włączenia) wynosił 96,4% (z czego 59% leczono agonistami dopaminy, 92% okreotydem, 22,2% lanreotydem). W badaniu GPOS (we wszystkich publikacjach) około 90% pacjentów było uprzednio leczonych okreotydem i około 10% lanreotydem, przy czym 90,1% nie uzyskało kontroli IGF-1 i/lub nie tolerowali takiej terapii (publikacja *Scheiber 2007*). Z kolei w rejestrze ACROSTUDY (*Freda 2015, Strasburger 2018*) odpowiednio: 87,2% i 79,5% pacjentów stosowało wcześniej leczenie farmakologiczne. Ponadto, w publikacji *Brue 2009* opisującej metodykę do rejestru ACROSTUDY zamieszczono informacje, iż głównym powodem przejścia na PEG było niepowodzenie leczenia SSA i/lub agonistami dopaminy (>50% pts) lub nietolerancja wcześniejszej terapii farmakologicznej (10%-15%).

Znaczna część włączonej do poszczególnych badań populacji miała wcześniej wykonany zabieg chirurgiczny (resekcja guza), średnio 80%-95% pacjentów (ACROSTUDY, GPOS, *Marazuela 2009, Marazuela 2011, Basavilbaso 2010, Buhk 2010, Bianchi 2013*), a czasem nawet 100% (*Zgliczyński 2007*) było poddanych temu zabiegowi.

Dodatkowo w niektórych publikacjach przedstawiano dane pacjentów dotyczące wcześniejszego stosowania radioterapii. Jednak w przypadku tej formy leczenia odsetek ocenianych pacjentów, u których była ona stosowana, znacznie różni się pomiędzy badaniami. Najmniejszy odsetek pacjentów po radioterapii był w badaniu *Bianchi 2013* (20%) oraz wzrastał do poziomu ponad 40% w badaniach: *Buhk 2010* (34,4%), ACROSTUDY (*Freda 2015*: 31,4% oraz *Strasburger 2018*: 28,7%) oraz GPOS (*Scheiber 2007*: 43,2%). W pozostałych próbach klinicznych wynosił od 50% (*Basavilbaso 2010, Marazuela 2011*) do ponad 60% (*Marazuela 2009*). Brak tego typu informacji w publikacji: *Zgliczyński 2007*.

We wszystkich publikacjach podano informacje, że przed włączeniem do danej próby klinicznej pacjenci musieli wyrazić zgodę na piśmie, a badania były zatwierdzone przez komisje etyczne.



Charakterystyki włączonych badań przedstawiono w rozdziale 16.2. Wiarygodność zidentyfikowanych badań została oceniona za pomocą skali NOS lub NICE i przedstawiona w załączniku 16.6.4.

### 11.1. Skuteczność praktyczna

Analiza skuteczności praktycznej została przeprowadzona na podstawie oceny następujących punktów końcowych:

- Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy;
- Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy;
- Objętość gruczolaka przysadki,
- Jakość życia w perspektywie oceny nasilenia objawów akromegalii, gdzie do jej analizy wykorzystano kwestionariusz PASQ (ang. *Patient Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire*).

Z rejestru ACROSTUDY wyniki dla normalizacji IGF-1 dla okresu obserwacji wynoszącego od 1 do 7 lat zostały zaczerpnięte z publikacji *Strasburger 2018*, (data odcięcia: 17 listopad 2014 r). Dla pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności wyniki przedstawiono z publikacji *Freda 2015*.

Dodatkowo w badaniu *Zgliczyński 2007* oceniono wpływ leczenia pegwisomantem na gospodarkę węglowodanową i przebieg cukrzycy (zgodnie z założeniami badania do grupy leczonej PEG zakwalifikowano głównie chorych z cukrzycą). Rejestr GPOS (*Berg 2010*) przedstawia ocenę czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego (tj. kalkulacja współczynnika ryzyka Framinghama, nadciśnienie, BMI, profil lipidowy), jak również gospodarkę lipidową oraz przebieg cukrzycy. Metabolizm glukozy oceniano również w badaniu *Marazuela 2009*.

Pegwisomant, będący pochodną hormonu wzrostu, blokuje receptor GH, prowadząc do zahamowania produkcji białek zależnych od GH i zniesienia biologicznych efektów jego nadmiaru. Efektem zastosowania pegwisomantu jest obniżenie stężenia IGF-1 oraz poprawa w zakresie większości klinicznych objawów akromegalii. Leczenie nie wpływa jednak na wydzielanie GH.

Polskie wytyczne dot. leczenia akromegalii wskazują, że pegwisomant blokujący działanie GH w tkankach docelowych 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). Ze względu na obwodowe działanie leku stężenie GH nie może służyć do oceny jego skuteczności. Pegwisomant nie wpływa na wielkość guza przysadki, więc w czasie leczenia konieczna jest kontrola jego objętości za pomocą MRI.



Mając powyższe na uwadze, w niniejszej analizie uwzględniono punkt końcowy jakim jest objętość gruczolaka, a nie oceniano stężenia GH.

### 11.1.1. Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy

W 7 włączonych badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (*Bianchi 2013, Marazuela 2009, Marazuela 2011, GPOS z publikacji Berg 2010, Basavilbaso 2010, Buhk 2010* oraz ACROSTUDY opisane w publikacji *Freda 2015* oraz *Strasburger 2018*) analizowano odsetki, u których wystąpiła normalizacja IGF-1. Ocena punktu końcowego została dokonana po 3, 6, 18, 24 miesiącach badania oraz po 3, 4, 5, 6 i 7 latach. Jedynie w badaniu *Buhk 2010* nie przedstawiono liczby lub odsetków pacjentów, którzy uzyskali tzw. 'normalizację IGF-1', a jedynie liczbę pacjentów, u których IGF-1 wynosił 1xULN lub mniej tj. poziom, który odpowiada normalizacji IGF-1.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22 Analiza skuteczności praktycznej; normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy z badań dla PEG w monoterapii

Badanie	Średnia dawka PEG	PEG			GRADE	Średni ważony odsetek (95% CI)*
		N	n	%		
<b>3-miesięczny okres obserwacji</b>						
<i>Basavilbaso 2010</i>	9,6 mg/d	20	9	45,0%	Niska	-
<b>6-miesięczny okres obserwacji</b>						
<i>Basavilbaso 2010</i>	9,6 mg/d	17	10	58,8	Niska	-
<i>Buhk 2010</i> <sup>^</sup>	15,3 mg/d&	57	31	54,4*	Niska	55% (51%; 59%)
ACROSTUDY ( <i>Freda 2015</i> )	13 mg/d	444	244*	55%±	Niska	-
<b>12-miesięczny okres obserwacji</b>						
<i>Buhk 2010</i> <sup>^</sup>	18,1 mg/d&	49	33	67,3*	Niska	-
ACROSTUDY ( <i>Strasburger 2018</i> )	15,8 mg/d	596	366	61,4	Niska	62% (59%, 66%)
GPOS ( <i>Berg 2010</i> )	16,8 mg/d	62	42	67,7##	Niska	-
<b>18-miesięczny okres obserwacji</b>						
<i>Marazuela 2009</i> <sup>^</sup>	17 mg/d	44	37	84	Niska	-
<b>24-miesięczny okres obserwacji (2 lata)</b>						
ACROSTUDY ( <i>Strasburger 2018</i> )	16,8 mg/d	523	347	66,4	Niska	-
<i>Buhk 2010</i> <sup>^</sup>	19,7 mg/d&	45	34	75,5*	Niska	68% (64%; 71%)
<i>Marazuela 2011</i> <sup>#</sup>	18 mg/d	75	55	74	Niska	-
<b>3-letni okres obserwacji</b>						
ACROSTUDY ( <i>Strasburger 2018</i> )	-	421	279	66,3	Niska	-
<b>4-letni okres obserwacji</b>						

Badanie	Średnia dawka PEG	PEG			GRADE	Średni ważony odsetek (95% CI)*
		N	n	%		
ACROSTUDY (Freda 2015)	-	345	225	65,2	Niska	-
5-letni okres obserwacji i dłuższy						
ACROSTUDY (Strasburger 2018)	18,0 mg/d	263	191	72,6	Niska	73% (68%; 78%)
Bianchi 2013**	16,8 mg/d	35	28	80	Niska	
6-letni okres obserwacji						
ACROSTUDY (Strasburger 2018)	-	183	123	67,2	Niska	-
7-letni okres obserwacji						
ACROSTUDY (Strasburger 2018)	18,1 (9,2)	120	85	70,8	Niska	-

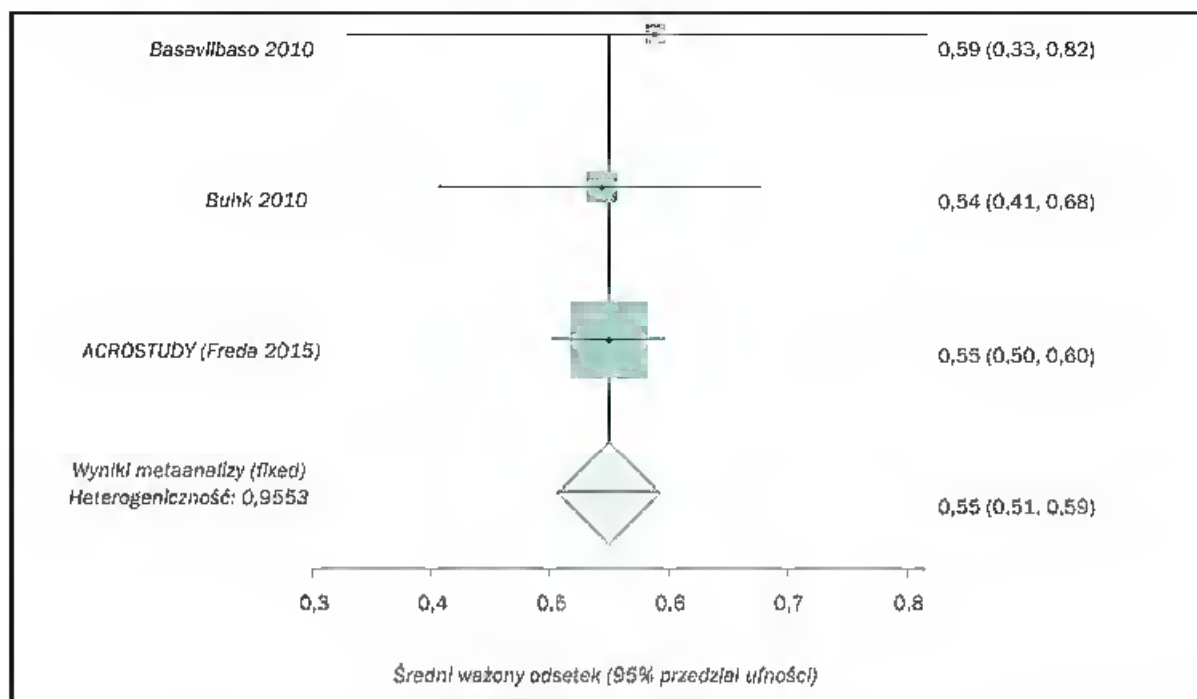
\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; †Dane odczytane z wykresu GetData Graph Digitizer; ^Normalizacja zdefiniowana jako liczba pacjentów, u których IGF-1 wynosił 1xULN lub mniej; ^^Średni okres obserwacji w badaniu wyniósł 22,7 (±11,2) miesiące, przy czym większość pacjentów (tj. 84%) ukończyło 18-miesięczny follow-up; \*\*Zakładany okres obserwacji wynosił 6 lat, przy czym czas trwania leczenia PEG w monoterapii wyniósł średnio 51 miesięcy (zakres: 15-72 msc); prezentowane wyniki dotyczyły uzyskanie normalizacji na koniec okresu follow-up; #Średni okres follow-up terapii PEG wyniósł 29 miesięcy (±20 msc); ##W badaniu przedstawiono informacje, że normalizacja IGF-1 wystąpiła u 42 pacjentów. Autorzy podają, że jest to 62%, ale wg wyliczeń, gdzie N=62 uzyskujemy inny odsetek; &Średnia dawka PEG w 6, 12, i 24 msc

Na podstawie danych z badań bez randomizacji można stwierdzić, że odsetek osób z normalizacją stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 w surowicy po 3 miesiącach leczenia wynosił 45,0%, wzrastając w dalszym okresie leczenia, osiągając po 6 miesiącach terapii PEG wartości od 54,4% do 58,8%. Po 12 miesiącach leczenia normalizację uzyskało od 61,4% do 67,7% pacjentów, a po 18 miesiącach terapii odsetek normalizacji wzrósł do 84%. Z kolei po co najmniej 5 latach leczenia normalizację IGF-1 osiągnięto u 72,6% - 80% pacjentów. W publikacji Strasburger 2018 do badania ACROSTUDY wskazano, iż po 6 i 7 latach stosowania PEG odsetek pacjentów, którzy uzyskali normalizację był również wysoki i wynosił odpowiednio: 67,2% i 70,8%.

W badaniu ACROSTUDY (Freda 2015) przedstawiono również wyniki dla subpopulacji pacjentów (N=155 pts), którzy otrzymywali monoterapię pegwisomantem przez średni okres wynoszący 7,5 lat (zakres: 1- 9,9 lat). We wskazanej subpopulacji normalizacja IGF-1 wyniosła odpowiednio 15% w okresie wyjściowym, 63,8% po roku leczenia (średnia dawka PEG=16,7 mg/d) oraz 65,8 po 5 latach (średnia dawka PEG=20 mg/d). Należy podkreślić, że charakterystyka wyjściowa omawianej subpopulacji jest zbliżona do populacji całkowitej uczestniczącej w badaniu pod kątem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych dotyczących choroby.

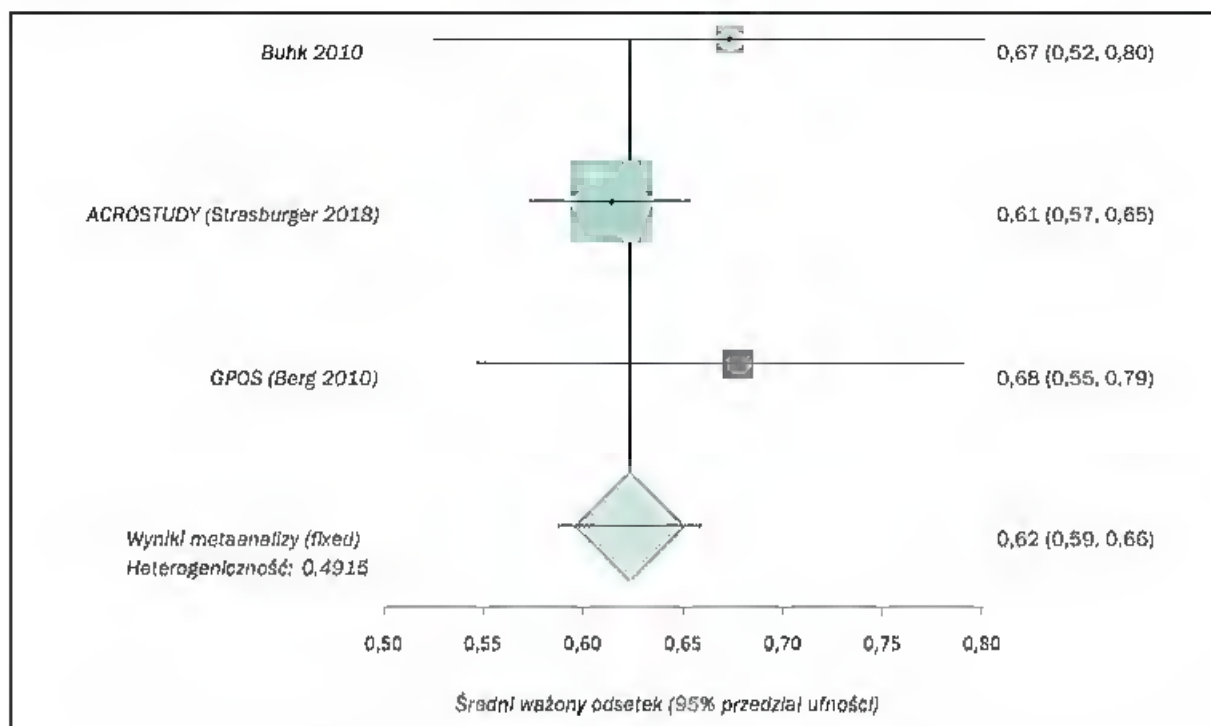
Ze względu na brak możliwości oszacowania ryzyka względnego wystąpienia normalizacji IGF-1 wśród pacjentów z analizowanych badań (brak grupy kontrolnej) obliczono średni ważony odsetek tego zdarzenia w podziale na prezentowany okres leczenia. Wyniki zaprezentowano na wykresach poniżej.

Wykres 3 Metaanaliza odsetka przypadków normalizacji stężenia IGF-1 dla 6-miesięcznego okresu obserwacji; pegwisomant w monoterapii (*Basavilbaso 2010, Buhk 2010, ACROSTUDY*)



Obliczony na podstawie danych z 3 badań (*Basavilbaso 2010, Buhk 2010, ACROSTUDY-Freda 2015*) średni ważony odsetek wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 po 6 miesiącach okresu obserwacji wynosi 55% (95% CI: 51%; 59%). Ze względu na brak istotnej heterogeniczności danych ( $p=0,9553$ ) do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

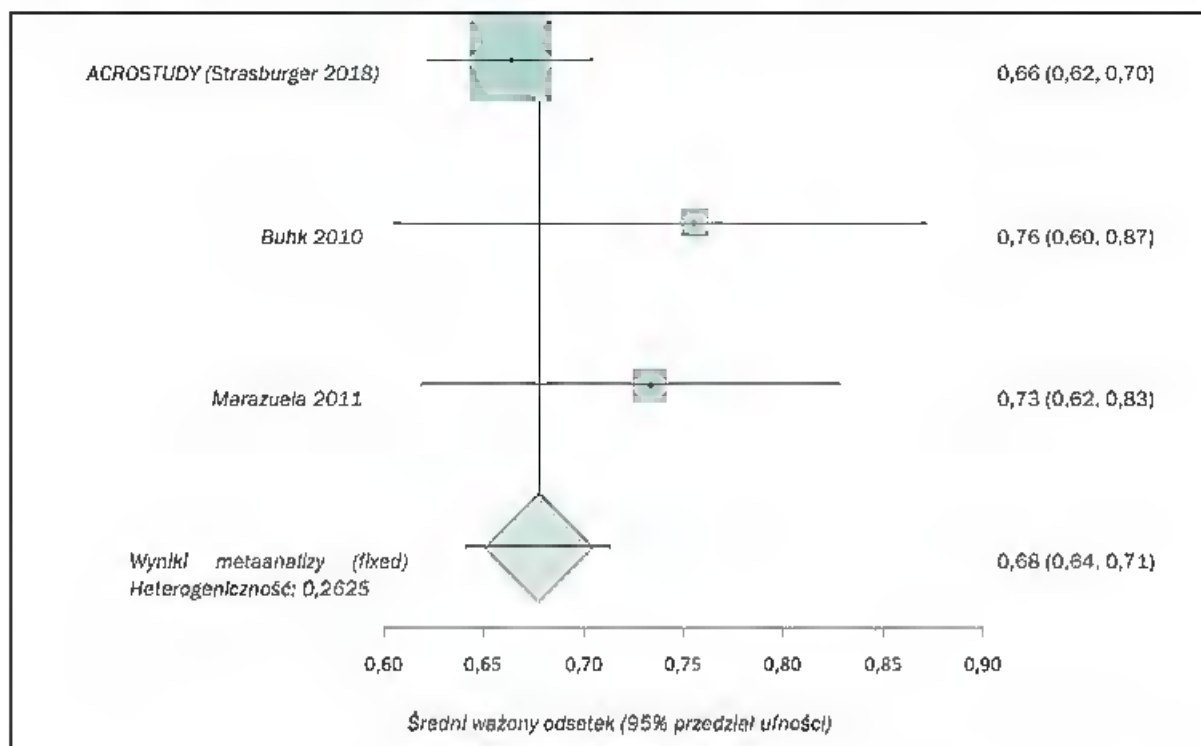
Wykres 4 Metaanaliza odsetka przypadków normalizacji stężenia IGF-1 dla 12-miesięcznego okresu obserwacji; pegwisomant w monoterapii (Buhk 2010, ACROSTUDY, GPOS)



Przeprowadzona metaanaliza dostępnych danych z badań Buhk 2010, ACROSTUDY (Strasburger 2018), GPOS (Berg 2010) wykazała, że średni ważony odsetek wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 po 12 miesiącach obserwacji wynosi 62% (95% CI: 59%; 66%). Ze względu na brak istotnej heterogeniczności danych ( $p = 0,4915$ ) do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

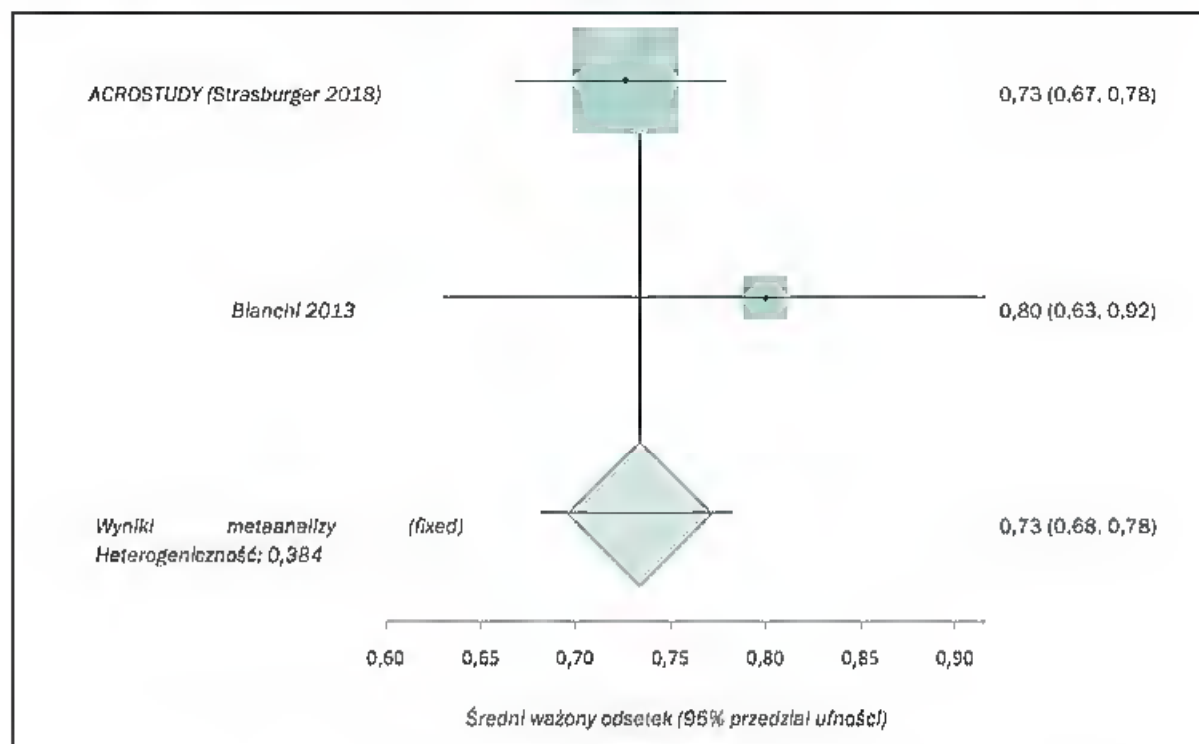


Wykres 5 Metaanaliza odsetka przypadków normalizacji stężenia IGF-1 dla 24-miesięcznego okresu obserwacji; pegwisomant w monoterapii (*Buhk 2010*, *ACROSTUDY*, *Marazuela 2011*)



Obliczony na podstawie danych z 3 badań (*Buhk 2010*, *ACROSTUDY-Strasburger 2018*, *Marazuela 2011*) średni ważony odsetek wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 po 24 miesiącach obserwacji wynosi 68% (95% CI: 64%; 71%). Ze względu na brak istotnej heterogeniczności danych ( $p=0,2625$ ) do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

Wykres 6 Metaanaliza odsetka przypadków normalizacji stężenia IGF-1 dla co najmniej 5-letniego okresu obserwacji; pegwisomant w monoterapii (Bianchi 2013, ACROSTUDY)



Przeprowadzona metaanaliza dostępnych danych z badań ACROSTUDY (Strasburger 2018) oraz Bianchi 2013 wykazała, że średni ważony odsetek wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 po co najmniej 5 latach obserwacji wynosi 73% (95% CI: 68%; 78%). Ze względu na brak istotnej heterogeniczności danych ( $p=0,384$ ) do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

### 11.1.2. Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy

W polskim badaniu obserwacyjnym z grupą kontrolną Zgliczyński 2007 odnotowano po 12 tyg. znamiennej redukcję stężenia IGF-1 u wszystkich (100%) pacjentów otrzymujących monoterapię PEG. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23 Wyniki skuteczności: zmiana stężenia IGF-1 w surowicy; PEG vs grupa kontrolna (Zgliczyński 2007)

Badanie	Interwencja	N	Stężenie IGF w $\mu\text{g/l}$ (SD)		Istotność statystyczna, P	GRADE
			Wartość wyjściowa	Wartość w 12 tyg.		
12-tygodniowy okres obserwacji (3 miesiące)						
Zgliczyński 2007	PEG 10 mg/d	5	1270 (175)	604 (180)	$p<0,02$	Niska
	Grupa kontrolna <sup>^</sup>	5	1382* (b.d.)	1330 (b.d.)		

N – łączna liczba pacjentów w analizowanym badaniu; \*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>Grupa kontrolna, czyli technologia o skuteczności placebo (SSA = okretyd LAR); b.d. – brak danych

Pegwisomant już w pierwszym tygodniu leczenia spowodował u wszystkich leczonych szybki spadek stężenia IGF-1 – o średnio 40,5% (z  $1270 \pm 229$  do  $759 \pm 223$   $\mu\text{g/l}$ ;  $p=0,04$ ). Dalszy spadek stężenia IGF-1, w kolejnych tygodniach stosowania niezmięnionej dawki pegwisomantu (10 mg/d) wskazywał na wzrastającą z czasem skuteczność tego leczenia.

12-tygodniowa monoterapia pegwisomantem w dawce 10 mg/d istotnie obniżyła średnie stężenie IGF-1 w surowicy z poziomu  $1270 \pm 175$   $\mu\text{g/l}$  do poziomu  $604 \pm 180$   $\mu\text{g/l}$  ( $p < 0,02$ ) w populacji pacjentów z akromegalią oporną na leczenia analogami somatostatyny.

Należy podkreślić, iż po 12-tygodniach leczenia stężenie IGF-1 w grupie pacjentów otrzymujących pegwisomant było istotnie niższe niż w grupie pacjentów leczonych jedynie oktreotydem LAR (604 vs 1330  $\mu\text{g/l}$ ;  $p < 0,02$ ). Obserwowana różnica między grupami ( $\Delta=726$   $\mu\text{g/l}$ ) jest znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ( $p < 0,02$ ).

Zakończenie leczenia pegwisomantem, mimo stałego stosowania oktreotydu LAR spowodowało gwałtowny wzrost średniego stężenia IGF-1 (z  $608 \pm 133$   $\mu\text{g/l}$  do  $1206 \pm 99$   $\mu\text{g/l}$ ,  $p < 0,05$ ), które powróciło do wartości porównywalnych z wyjściowymi.

W tabelach poniżej zestawiono również dane dotyczące stężenia IGF-1 uzyskanego w poszczególnych badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (lub bez adekwatnej grupy kontrolnej zgodnej z predefiniowanymi kryteriami włączenia) włączonych do skuteczności praktycznej.

W pierwszej tabeli przedstawiono dane, w których zmiana stężenia IGF-1 została wyrażona w jednostce  $\mu\text{g/l}$ , a w następnej jako pewna krotność górnej granicy normy (krotność ULN).

Tabela 24 Analiza skuteczności praktycznej: zmiana stężenia IGF-1 w surowicy dla PEG w monoterapii (µg/l) z badań obserwacyjnych

Badanie	Średnia dawka PEG	N	Stężenie IGF w µg/l (SD)		Istotność statystyczna, p	GRADE
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa		
Średnia zmiana, procentowa zmiana						
3-miesięczny okres obserwacji						
Basavilbaso 2010	9,6 mg/d	28	812,67 (341,64)	492 (220,97)	p<0,01	Niska
Δ = -320,67*; -39,5%*						
6-miesięczny okres obserwacji						
Basavilbaso 2010	9,6 mg/d	28	812,67 (341,64)	367,80 (190,19)	p<0,001	Niska
Δ = -367,8*; -45,3%*						
12-miesięczny okres obserwacji						
GPOS (Slevers 2010)	16,5 mg/d	131	b.d.	b.d.	b.d.	Niska
Δ = -209,9 (±229,2)						
5-letni okres obserwacji i dłuższy						
Bianchi 2013**	16,8 mg/d	35	736 (258)	269 (203)	p<0,05	Niska
Δ = -467*; -63,5%*						

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Zakładany okres obserwacji wynosił 6 lat, przy czym czas trwania leczenia PEG w monoterapii wyniósł średnio 51 miesięcy (zakres: 15-72 msc); prezentowane wyniki dotyczyły uzyskanie normalizacji na koniec okresu follow-up; Δ zmiana po zastosowanym okresie leczenia względem wartości wyjściowych

Tabela 25 Analiza skuteczności praktycznej: zmiana stężenia IGF-1 w surowicy (krotności ULN i SDS) dla PEG w monoterapii z badań obserwacyjnych

Badanie	Jednostka	N	Stężenie IGF (SD)		Istotność statystyczna, p	GRADE
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa		
Średnia zmiana, procentowa zmiana						
3-miesięczny okres obserwacji						
Basavilbaso 2010	krotność ULN	28	2,64 (1,10)	1,58 (0,8)	p<0,01	Niska
Δ = -1,06*; -40,2%*						
6-miesięczny okres obserwacji						
Basavilbaso 2010	krotność ULN	28	2,64 (1,10)	1,29 (0,67)	p<0,001	Niska
Δ = -1,35*; -51,1%*						
Buhk 2010	krotność ULN	57	1,7 (1,1)	1,0 (0,7)	b.d.	Niska
Δ = -0,7*; -41,2%*						
12-miesięczny okres obserwacji						
		42	1,6 (0,7)	0,7 (0,2)	p<0,0001	Niska



Badanie	Jednostka	N	Stężenie IGF (SD)		Istotność statystyczna, p	GRADE
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa		
Średnia zmiana, procentowa zmiana						
GPOS (Berg 2010)	Pacjenci z normalizacją IGF-1	krotność ULN	Δ = -0,9*; -56,3%*		p=0,21	Niska
	Pacjenci z częściową normalizacją IGF-1		20	2,00 (1,10)		
GPOS Sievers 2010)	Pacjenci z poprawieniem wg PASQ	krotność ULN	1,70 (0,82)	1,03 (0,72)	b.d.	Niska
	Pacjenci z brakiem zmian wg PASQ	krotność ULN	Δ = -0,65 (1,06); -38,2*			
	Pacjenci z pogorszeniem wg PASQ	krotność ULN	1,52 (0,70)	0,93 (0,52)		
Buhk 2010	krotność ULN	41	Δ = -0,59 (0,70); -38,8*		b.d.	Niska
		30	1,56 (0,66)	0,91 (0,65)		
Buhk 2010	krotność ULN	49	1,7 (1,1)	0,9 (0,5)	b.d.	Niska
			Δ = -0,8*; -47,1%*			
18-miesięczny okres obserwacji						
Marzuela 2009 <sup>^^</sup>	krotność ULN	44	2,15 (0,84)	0,80 (0,39)	p<0,001	Niska
Buhk 2010	krotność ULN	45	1,7 (1,1)	0,8 (0,3)	b.d.	Niska
24-miesięczny okres obserwacji						
Marzuela 2011 <sup>#</sup>	krotność ULN	75	2,37 (1,13)	0,73 (0,44)	b.d.	Niska
5-letni okres obserwacji i dłuższy						
Bianchi 2013 <sup>**</sup>	SDS	35	6,9 (zakres: 2,7; 19,1)	1,0 (-0,5; -14,1)	p<0,05	Niska
Δ = -5,9*; -74,7%*						

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Zakładany okres obserwacji wynosił 6 lat, przy czym czas trwania leczenia PEG w monoterapii wyniósł średnio 5,1 miesiące (zakres: 1,5-7,2 msc); prezentowane wyniki dotyczyły uzyskanie normalizacji na koniec okresu follow-up; ^^Średni okres obserwacji w badaniu wyniósł 22,7 (±11,2) miesiące, przy czym większość pacjentów (tj. 84%) ukończyło 18-miesięczny follow-up; #Średni okres follow-up terapii PEG wyniósł 29 miesięcy (±20 msc); SDS = standard deviation score; ULN = górna granica normy

We wszystkich badaniach obserwacyjnych włączonych do oceny skuteczności praktycznej terapia pegwisomantem prowadziła do obniżenia stężenia IGF-1 w surowicy. Spośród badań prezentujących zmiany stężenia IGF-1 w jednostce [µg/l] obliczona średnia procentowa zmiana (tj. redukcja) względem wartości wyjściowych wyniosła od 39,5% (Δ=-320,67 µg/l) dla 3-miesięcznego okresu leczenia (Basavilbaso 2010) do 63,5% (Δ=-416 µg/l) dla ponad 5-letniej terapii (Bianchi 2013). Porównywalnie w badaniu obserwacyjnym z grupą kontrolną

Zgliczyński 2007 uzyskano:  $\Delta=666 \mu\text{g/l}$ ; 52,4% względem wartości wyjściowej. We wszystkich przypadkach redukcja była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

W przypadku badań prezentujących dane w jednostce [krotności ULN] lub [SDS] największa procentowa zmiana stężenia IGF-1 obserwowana była również w długoterminowym (powyżej 5 lat) badaniu *Bianchi 2013* (-74,7%), a najmniejsza w subpopulacji pacjentów z częściową normalizacją stężenia IGF-1 z badania GPOS (*Berg 2010*) wskazującą na redukcję o 30%.

Obserwowany spadek stężenia insulnopodobnego czynnika wzrostu typu 1 był znamieny statystycznie, za wyjątkiem subpopulacji pacjentów, którzy nie uzyskali normalizacji IGF-1 (m.in. grupa pacjentów z częściową redukcją stężenia IGF-1 z badania GPOS: *Berg 2010*).

### 11.1.3. Objętość gruczolaka przysadki

Pomiar objętości guza przysadki oceniono w 7 badaniach obserwacyjnych: *Bianchi 2013*, *Marazuela 2009*, *Marazuela 2011*, GPOS z publikacji *Sievers 2010*, *Basavilbaso 2010*, *Buhk 2010* oraz ACROSTUDY opisane w publikacji *Freda 2015*. Objętość guza przysadki oceniano na podstawie zdjęć z rezonansu magnetycznego (MRI). Jedynie w badaniu *Buhk 2010* wskazano, że ocena została wykonana przez jedną osobę, która nie wiedziała do jakiej terapii przypisano danego pacjenta. Prezentowane wyniki obejmują okres od 3-6 miesięcy do 1-6 lat.

Autorzy badania *Basavilbaso 2010* przedstawili informacje dotyczące pozostałości guza przysadki mózgowej (ang. *Pituitary residual adenoma*) przed rozpoczęciem leczenia pegwisomantem (tj. w okresie wyjściowym). U 5 z 26 pacjentów (19,2%) stwierdzono makrogruczolaka, a u 17 chorych (65,4%) mikrogruczolaka. Jedynie u 4 pacjentów (15,4%) nie stwierdzono obecności guza.

Istotna (znacząca) zmiana objętości gruczolaka przysadki zdefiniowana przez autorów badania *Buhk 2010* oraz *Bianchi 2013* to wzrost guza powyżej 25% lub o co najmniej 0,5 ml (cc) objętości względem wartości z okresu wyjściowego. Z kolei w badaniach *Marazuela 2009* i *Marazuela 2011* wzrost objętości guza uznano za istotny, jeżeli objętość gruczolaka względem wartości wyjściowych była większa niż 20% (dla guzów o objętości 1 ml lub większej) lub co najmniej 3 mm w jednej z ocenianych średnic guza (dla guzów o objętości mniejszej niż 1 cm<sup>3</sup>). Podobnie w badaniu ACROSTUDY (*Freda 2015*) za istotną zmianę objętości guza (wzrost lub jego redukcję) określono zmianę o więcej niż 3 mm w najdłuższej średnicy guza oraz w przypadku makrogruczolaków dodatkowe kryterium zmiany objętości o więcej niż 20% względem wartości wyjściowych.

Szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 26 Analiza skuteczności praktycznej: zmiany w objętości guza (ml, %) dla PEG w monoterapii z badań obserwacyjnych

Badanie	Jednostka	N	Zmiany w objętości guza		Istotność statystyczna p	GRADE
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa		
Średnia zmiana względem w.w.						
Łączny okres obserwacji (po 3, 6, 12, 24, 36 miesiący)						
<i>Basavilbaso 2010</i>	Ocena opisowa	15	Po 3, 6, 12, 24 oraz 36 miesiącach okresu <i>follow-up</i> u wszystkich pacjentów (15 pts), u których przeprowadzono badanie MRI nie odnotowano zwiększenia objętości guza.		b.d.	Niska
12-miesięczny okres obserwacji						
<i>Buhk 2010</i>	n (%)	61	U 3 pacjentów (4,9%) odnotowano istotną zmianę objętości guza (wzrost o >25%) względem wartości wyjściowych.		b.d.	Niska
<i>GPOS (Slovers 2010)</i>	n (%)	129*	U 2 pacjentów (1,6%*) odnotowano zwiększenie objętości guza (wyniki w populacji pacjentów, u których przeprowadzono ocenę PASQ).		b.d.	Niska
18-miesięczny okres obserwacji						
<i>Marazuela 2009^^</i>	n (%)	44	Wyjściowa średnica guza (średnia±SD) wynosiła 15±7 mm. U 3 pacjentów (6,8%) odnotowano istotną zmianę (wzrost) objętości guza względem wartości wyjściowych.		b.d.	Niska
24-miesięczny okres obserwacji i dłuższy						
<i>Buhk 2010</i>	ml	45^	1,86 (0,54***)	1,79 (0,54***)	p=0,54	Niska
$\Delta = 0,07^* \text{ ml}$						
<i>Marazuela 2011#</i>	n (%)	75	U 5 pacjentów (6,7%) odnotowano istotną zmianę (wzrost) objętości guza względem wartości wyjściowych.		b.d.	Niska
<i>ACROSTUDY (Freda 2015)±</i>	n (%)	542	U 10 z 542 pacjentów (1,8%) odnotowano potwierdzony wzrost rozmiaru guza, u 2 (0,37%) wzrost lub redukcję rozmiaru guza, a u 13 (2,4%) zmniejszenie wielkości guza (na podstawie centralnej oceny MRI).		b.d.	Niska
5-letni okres obserwacji i dłuższy						
<i>Bianchi 2013**</i>	n (%)	35	0 (0,0%) nie odnotowano istotnego wzrostu objętości guza u pacjentów otrzymujących PEG w monoterapii.		b.d.	Niska

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; N – łączna liczba pacjentów w analizowanym badaniu; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; ^liczba pacjentów, którzy ukończyli 24-miesięczny okres obserwacji; \*\*\*Mediana; \*\*Zakładany okres obserwacji wyniósł 6 lat, przy czym czas trwania leczenia PEG w monoterapii wyniósł średnio 51 miesięcy (zakres: 15-72 msc); prezentowane wyniki dotyczyły uzyskanie normalizacji na koniec okresu *follow-up*; ^^Mediana okresu leczenia dla wystąpienia analizowanego punktu



końcowego wynosiła 18,7 msc; #Średni okres follow-up terapii PEG wyniósł 29 miesięcy ( $\pm 20$  msc);  $\pm$ Średni okres follow-up ocenianego punktu końcowego wynosi 2,66 $\pm$ 2,2 lat (zakres: 0,5 – 10 lat); w.w-wartości wyjściowych

W badaniu *Buhk 2009* ocena wielkości guza została przeprowadzona u 45 pacjentów (z 61 włączonych do badania; 73,8%), którzy ukończyli 24-miesięczny okres *follow up*. Po 24 miesiącach terapii pegwisomantem zaobserwowano redukcję wielkości guza ( $\Delta=0,07$  ml), jednak zmiana ta nie uzyskała znamienności statystycznej względem wartości wyjściowych ( $p=0,54$ ). Autorzy badania wskazują ponadto, że u 3 z 61 pacjentów (4,9%) odnotowano w czasie pierwszych 12 miesięcy istotną zmianę objętości guza (wzrost o więcej niż 25%) względem wartości wyjściowych. Powyższy wzrost objętości guza odnotowano u pacjentów, którzy przed leczeniem pegwisomantem otrzymywali oktreotydy oraz nie mieli radioterapii.

Natomiast w badaniu *Marazuela 2011* wskazują, że u 5 z 75 pacjentów (6,7%) odnotowano w czasie analizowanego okresu obserwacji (średni okres obserwacji: 29 $\pm$ 20 miesięcy) istotną zmianę objętości guza (wzrost o więcej niż 25%) względem wartości wyjściowych. Brak wcześniejszej radioterapii ( $p<0,014$ ) oraz krótszy czas trwania wcześniejszej terapii SSA ( $p <0,001$ ) to czynniki wpływające na wystąpienie zwiększonego ryzyka wzrostu objętości guza.

Podobne odsetki odnotowano w badaniu *Marazuela 2009*, gdzie u 3 pacjentów (6,8%) odnotowano istotną progresję objętości guza mająca miejsce pomiędzy 15, a 25 miesiącem od rozpoczęcia leczenia PEG (mediana = 18,7 msc). Powyższy wzrost (podobnie jak w badaniach powyżej) zaobserwowano u pacjentów, u których nie przeprowadzono radioterapii).

W przypadku badania *GPOS (Sievers 2010)* odnotowano zwiększenie objętości guza po rozpoczęciu terapii pegwisomantem u 2 pacjentów (1,6%). Wyniki dotyczą populacji pacjentów, u których przeprowadzono ocenę jakości życia wg PASQ. Autorzy nie przedstawili definicji analizowanego punktu końcowego.

Ocenę wzrostu, braku zmian lub redukcji rozmiaru wielkości guza przysadki przedstawiono również w badaniu *ACROSTUDY (Freda 2015)*. Średni okres *follow-up* ocenianego punktu końcowego w analizowanym badaniu wynosi 2,66  $\pm$  2,2 lat (zakres: 0,5 – 10 lat). Ocena wstępna (lokalna) obrazowania MRI zmian w obszarze guza przysadki została zidentyfikowana u 114 osób, z czego wg oceny centralnej analizowana zmiana dotyczy jedynie 47 z nich. Wg centralnej oceny obrazowania MRI (ang. *Central MRI reading*) stwierdzono, że u 10 z 542 pacjentów (1,8%) zaobserwowano potwierdzony wzrost rozmiaru guza, u 2 pacjentów (0,37%) wzrost lub redukcję rozmiaru guza, a u 13 pacjentów (2,4%) zmniejszenie wielkości guza. U większości chorych wielkość guza utrzymywała się na mniej więcej stałym poziomie.



Podsumowując, odsetki pacjentów, u których zaobserwowano wzrost objętości guza dotyczy niewielkiego odsetka pacjentów (<10%) otrzymujących leczenie pegwisomantem. Wśród czynników zwiększających ryzyko wzrostu objętości guza wskazywano na: brak wcześniejszej radioterapii oraz krótszy czas trwania wcześniejszej terapii SSA.

#### 11.1.4. Jakość życia

W 2 badaniach obserwacyjnych (Zgliczyński 2007 oraz GPOS z publikacji Sievers 2010) przedstawiono ocenę jakości życia pacjenta w perspektywie stopnia nasilenia objawów akromegalii. W przypadku badania Zgliczyński 2007 nie określono precyzyjnie jaki kwestionariusz oceny objawów klinicznych zastosowano, jednak z opisu wynika, iż jest to kwestionariusz SSS (ang. *Sign and Symptoms Scores*) lub PASQ (ang. *Patient Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire*). Z kolei w badaniu GPOS zastosowano kwestionariusz PASQ.

Kwestionariusz PASQ składa się z kilku domen, w których pacjent ocenia takie objawy jak: opuchlizna tkanek miękkich, bóle stawów, bóle głowy, nadmierna potliwość, zmęczenie, parestezje. Im wyższy wynik skali, tym gorszy stan zdrowia pacjenta, a zatem zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę QoL. Szczegółowe dane dotyczące zastosowanej skali QoL przedstawiono w załączniku 16.1

W pierwszej kolejności przedstawiono wyniki z polskiego badania obserwacyjnego z grupą kontrolną – Zgliczyński 2007.

Tabela 27 Wyniki skuteczności: jakość życia (kwestionariusz oceny objawów klinicznych akromegalii); PEG vs grupa kontrolna (Zgliczyński 2007)

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%*)	OR/RB (95% CI)	GRADE
<b>'Zdecydowana poprawa' samopoczucia wg pacjenta</b>						
Zgliczyński 2007	12 tyg.	PEG	5	3 (60)	13,08 (1,01; 170, 31)#	Niska
		Grupa kontrolna^	5	0 (0)		
<b>'Poprawa' samopoczucia wg pacjenta</b>						
Zgliczyński 2007	12 tyg.	PEG	5	2 (40)	1,00 (0,22; 4,56)	Niska
		Grupa kontrolna^	5	2 (40)		
<b>'Brak zmian' samopoczucia wg pacjenta</b>						
Zgliczyński 2007	12 tyg.	PEG	5	0 (0)	0,11 (0,01; 1,99)	Niska
		Grupa kontrolna^	5	2 (40)		
<b>'Pogorszenie' samopoczucia wg pacjenta</b>						
Zgliczyński 2007	12 tyg.	PEG	5	0 (0)	0,14 (0,00; 6,82)	Niska
		Grupa kontrolna^	5	1 (20)		

N – łączna liczba pacjentów w analizowanym badaniu; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; \*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Grupa kontrolna, czyli technologia o skuteczności placebo (SSA = okretyd LAR); #Z powodu braku zdarzenia w grupie kontrolnej obliczono iloraz szans metodą Peto (ang. *Peto odds ratio*).

U wszystkich 5 pacjentów podanie pegwisomantu prowadziło do poprawy klinicznej wyrażonej w zmniejszeniu dolegliwości bólowych ze strony układu kostno-stawowego, zmniejszeniu bólu głowy oraz zmniejszeniu obrzmienia tkanek miękkich. W grupie kontrolnej 5 leczonych wyłącznie oktreotydem LAR uzyskało jedynie zmniejszenie nasilenia bólów głowy. Trzech pacjentów otrzymujących pegwisomant oceniało swoje samopoczucie w czasie leczenia jako „zdecydowaną poprawę”, a dwóch jako „poprawę”. Natomiast chorzy otrzymujący wyłącznie oktreotyd LAR określali swoje samopoczucie jako „poprawę” w 2 przypadkach, „bez zmian” w kolejnych 2, a „pogorszenie” w jednym.

Obliczony metodą Peto Iloraz szans wystąpienia u pacjentów zdecydowanej poprawy samopoczucia w czasie 12 tyg. leczenia wynosi 13,08 (95% CI: 1,01; 170, 31) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PEG. A zatem szansa wystąpienia ww. punktu końcowego jest ponad 13% większa w grupie PEG, niż w grupie kontrolnej (technologia o skuteczności placebo tj. oktreotyd LAR).

Podsumowując, antagonistą hormonu wzrostu (pegwisomant) okazał się lekiem skutecznie zmniejszającym nasilenie klinicznych objawów akromegalii: bólów głowy, bólów stawów, obrzmienia tkanek miękkich. Objawy te ustąpiły już w pierwszym tygodniu zastosowania pegwisomantu, a pozytywny efekt utrzymywał się przez cały okres terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki jakości życia wg PASQ pochodzące z badania obserwacyjnego GPOS (Sievers 2010).

Tabela 28 Analiza skuteczności praktycznej: jakość życia (ocena objawów choroby wg PASQ) dla PEG w monoterapii z badania GPOS (Sievers 2010)

Podskala kwestionariusza PASQ	N±	Średnia wartość PASQ (SD)		Różnica średnich zmian (SD)	Istotność statystyczna, p	GRADE
		Wartość wyjściowa	Wartość końcowa			
Okres obserwacji: 12 miesięcy (±6 miesięcy)						
Ból głowy	131	2,5 (2,5)	2,2 (2,4)	-0,3 (2,0)	NS	Niska
Pocenie się	131	2,9 (2,7)	2,5 (2,3)	-0,4 (2,3)	p=0,0883	Niska
Ból stawów	131	3,5 (2,7)	3,3 (2,5)	-0,3 (2,5)	NS	Niska
Zmęczenie	131	3,4 (2,5)	3,2 (2,4)	-0,1 (2,3)	NS	Niska
Opuchlizna tkanek miękkich	131	2,7 (2,5)	2,0 (2,2)	-0,7 (2,5)	p=0,0026	Niska
Parestezje	131	2,3 (2,3)	1,7 (2,0)	-0,6 (1,7)	p=0,0003	Niska
Osiągnięty stan zdrowia	131	4,5 (2,4)	3,9 (2,2)	-0,6 (2,1)	p=0,0026	Niska
Całkowity wynik kwestionariusza PASQ#	131	17,3 (10,7)	15,0 (9,8)	-2,3 (8,4)	p=0,0023	Niska

#Całkowity wynik dla objawów i symptomów opierał się na skumulowanym wyniku od 0 do 40, (suma pięciu domen); ± Przedstawione na populację pacjentów z kompletnymi danymi kwestionariusza PASQ; NS-wynik nieistotny statystycznie

Po 12 miesiącach (GPOS – Sievers 2010) terapii pegwisomantem istotną poprawę jakości życia zaobserwowano w 3 podskalach oceniających następujące objawy: opuchliznę tkanek miękkich (p=0,0026), parestezje (p=0,0003) oraz osiągnięty stan zdrowia (p=0,0026). Natomiast po zastosowanym okresie *follow-up* nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie względem wartości wyjściowych w ocenie podskali analizującej: ból głowy, pocenie się oraz ból stawów i zmęczenie.

Należy zwrócić uwagę, że istotność statystyczną względem wartości wyjściowych uzyskano w punktacji ogólnej określającej całkowity wynik wg kwestionariusza PASQ (p=0,0023). A zatem zastosowanie rocznej terapii pegwisomantem wpłynęło na poprawę jakości życia pacjentów w perspektywie stopnia nasilenia objawów akromegalii.

### 11.1.5. Gospodarka węglowodanowa oraz przebieg cukrzycy

W badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy skuteczności praktycznej punktami końcowymi oceniającymi metabolizm glukozy w czasie terapii pegwisomantem były: poziom glukozy, stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz stężenie glukozy na czczo (FGP). Parametr HbA1c pojawia się we wszystkich badaniach (*Marazuela 2009, Zgliczyński 2007, GPOS z publikacji Berg 2010*) zawierających dane na temat metabolizmu glukozy. Jest to kluczowy wskaźnik pozwalający ocenić ryzyko powikłań cukrzycy, monitorować leczenie, a także umożliwiający określenie średniego poziomu glukozy we krwi na przełomie ostatnich miesięcy. Do niniejszej analizy wykorzystano dane dotyczące parametru: HbA1c, FPG (glikemia na czczo) oraz poziomu glukozy.

W związku z faktem, iż zgodnie z założeniami badania *Zgliczyński 2007*, do grupy leczonej pegwisomantem zakwalifikowano chorych z cukrzycą (trzech pacjentów otrzymywało insulinę i ewentualnie dodatkowo metforminę, pozostali metforminę i akarbozę lub samą metforminę) bezzasadnym wydaje się być ocena tego punktu końcowego w grupie kontrolnej (tj. oktreotydu LAR), w której pacjenci nie mieli cukrzycy (w tej grupie tylko w jednym przypadku stosowano metforminę). A zatem, poniżej przedstawiono wyniki jedynie dla ramienia PEG zarówno z badania *Zgliczyński 2007*, jak i z dwóch pozostałych badań (*Marazuela 2009, GPOS*).

W badaniu *Marazuela 2009* populację pacjentów z cukrzycą stanowiło 29% pacjentów uczestniczących z badaniu (tj. 13 z 44 chorych).

W poniższej tabeli przedstawiono wartości stężenia hemoglobiny glikowanej wyjściowe oraz po terapii pegwisomantem w poszczególnych badaniach.



Tabela 29 Skuteczność kliniczna – metabolizm glukozy (HbA1c, FPG) dla PEG w monoterapii (Zgliczyński 2007, Marazuela 2009, GPOS-Berg 2010)

Badanie	PEG	Okres obserwacji	Stężenie HbA1c w % (SD)		Istotność statystyczna p	GRADE	
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa			
Poziom stężenia hemoglobiny glikowanej (%)							
Zgliczyński 2007	5	12 tyg.	8,8 (3+,6)	7,0 (1,6)	NS	Niska	
GPOS (Berg 2010)	62	12 msc	6,3 (1,0)	6,0 (1,0)	p=0,02	Niska	
Marazuela 2009	13	18 msc	8,5 (2,2)	6,3 (1,4)	p=0,001	Niska	
FPG – glikemia na czczo (mg/dl)							
Zgliczyński 2007	5	12 tyg.	121,36*	95,2*	IS	Niska	
GPOS (Berg 2010)	Pacjenci z normalizacją IGF-1	12 msc	42	123 (56)	88 (11)	p=0,002	Niska
	Pacjenci z częściową normalizacją IGF-1		20	109 (47)	114 (34)	p=0,30	Niska
Poziom glukozy (mg/dl)							
GPOS (Berg 2010)	62	12 msc	119 (50)	107 (14)	p=0,23	Niska	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Autorzy badania Zgliczyński 2007 wskazują, że w ciągu 12 tygodni leczenia pegwisomantem sumaryczną dobową dawkę insuliny zmniejszono średnio o 30%. Podobnie w badaniu Marazuela 2009, w subpopulacji pacjentów, którzy w czasie terapii PEG kontynuowali leczenie insuliną odnotowano statystycznie istotne (p=0,008) obniżenie średniej dawki insuliny (spadek z 48 U do 21 U).

W badaniu Zgliczyński 2007 poprawie uległy stężenia hemoglobiny glikowanej HbA1c, zmniejszając się ze średnio 8,8 ± 3,6% do 7,0 ± 1,6%. Mimo wyraźnej tendencji do obniżenia, spadek ten nie osiągnął jednak założonego poziomu istotności statystycznej. Powodem nie osiągnięcia istotności statystycznej może być mała grupa pacjentów oraz relatywnie krótki okres obserwacji.

Natomiast w przypadku badań GPOS (Berg 2010) oraz Marazuela 2009 odnotowana redukcja stężenia hemoglobiny glikowanej odpowiednio po 12 i 18 miesiącach leczenia PEG wykazała znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (p=0,02 oraz p=0,001).

Istotną poprawę kontroli cukrzycy zaobserwowano w odniesieniu do glikemii na czczo w badaniu Zgliczyński 2007 oraz GPOS (tylko subpopulacja pacjentów, u których uzyskano normalizację IGF-1).

Podsumowując, zastosowanie pegwisomantu u chorych z akromegalią i współistniejącą cukrzycą zmniejsza zapotrzebowanie na egzogenną insulinę i poprawia znacznie parametry jej wyrównania: stężenie hemoglobiny glikowanej oraz glikemię na czczo. Nie zanotowano zmian gospodarki węglowodanowej w grupie kontrolnej (dotyczy badania *Zgliczyński 2007*), otrzymującej wyłącznie analogi somatostatyny.

Mając na uwadze prezentowane wyniki należy stwierdzić, że terapia pegwisomantem istotnie poprawia przebieg zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Lek powinien być szczególnie zalecany u chorych z nieskutecznie dotychczas leczoną akromegalią i z czynną cukrzycą.

### 11.1.6. Czynniki ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych

W badaniu obserwacyjnym GPOS (*Berg 2010*) oceniano także poszczególne czynniki ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych tj.: profil lipidowy (poziom cholesterolu całkowitego, ale także jego frakcji LDL, HDL), wskaźnik BMI, nadciśnienie oraz wskaźnik ryzyka Framingham. Zastosowany okres obserwacji wyniósł 12 miesięcy.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30 Skuteczność kliniczna – czynniki ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (profil lipidowy, BMI, nadciśnienie, wskaźnika ryzyka Framingham) dla PEG w monoterapii (GPOS – *Berg 2010*)

Czynnik ryzyka	PEG	Okres obserwacji	Czynnik ryzyka, średnia (SD)		Istotność statystyczna p	GRADE
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa		
<b>Profil lipidowy (mg/dl)</b>						
Cholesterol całkowity			196 (60)	203 (63)	p=0,51	Niska
Cholesterol LDL	62	12 msc	119 (43)	123 (50)	p=0,33	Niska
Cholesterol HDL			52 (19)	51 (17)	p=0,44	Niska
<b>Wskaźnik BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
BMI	62	12 msc	30,2 (1,2)	30,9 (1,9)	p=0,74	Niska
<b>Nadciśnienie (mmHg)</b>						
SBP	Populacja ogółem	62	141 (27)	135 (17)	p=0,03	Niska
	Pacjenci z normalizacją IGF-1	42	142 (25)	132 (14)	p=0,03	Niska
	Pacjenci z częściową normalizacją IGF-1	20	141 (20)	139 (20)	p=0,7	Niska

Czynnik ryzyka	PEG	Okres obserwacji	Czynnik ryzyka, średnia (SD)		Istotność statystyczna p	GRADE	
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa			
DBP	Pacjenci z normalizacją IGF-1	42	88 (15)	84 (11)	p=0,34	Niska	
	Pacjenci z częściową normalizacją IGF-1	20	88 (10)	91 (14)	p=0,7	Niska	
Wskaźnika ryzyka Framingham, %							
FRS	Populacja ogółem	62	13,9 (7,9)	11,3 (5,9)	p=0,005	Niska	
	Pacjenci z normalizacją IGF-1	42	14,3 (7,2)	11,3 (5,9)	p=0,005	Niska	
	Pacjenci z częściową normalizacją IGF-1	20	14,3 (7,2)	10,8 (9,9)	p=0,19	Niska	
Niskie ryzyko FRS		62	12 msc	38,7	50,0	p<0,0001	Niska
Umiarkowane ryzyko FRS		62	12 msc	40,3	38,7	b.d.	Niska
Wysokie ryzyko FRS		62	12 msc	21,0	11,3	b.d.	Niska

SBP - skurczowe ciśnienie krwi, DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi; L<sub>FRS</sub> - niskie ryzyko wystąpienia Incydenów sercowo-naczyniowych; U<sub>FRS</sub> - umiarkowane ryzyko wystąpienia Incydenów sercowo-naczyniowych; H<sub>FRS</sub> - wysokie ryzyko wystąpienia Incydenów sercowo-naczyniowych

Po 12 miesiącach leczenia pegwisomantem odnotowano statystycznie istotny spadek skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych zarówno w populacji ogółem (p=0,03), jak i w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali normalizację IGF-1 (p=0,03). Ponadto, po 12 msc PEG statystycznie lepsze (niższe) wyniki SBP zaobserwowano w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali pełną, a nie tylko częściową normalizację IGF-1 (p=0,04). Nie odnotowano natomiast statystycznie istotnych zmian względem wartości wyjściowych w ocenie rozkurczowego ciśnienia krwi.

W czasie zastosowanego leczenia PEG nie odnotowano znamienych zmian w ocenie profilu lipidowego: cholesterolu całkowitego (p=0,51), frakcji LDL (p=0,33) oraz HDL (0,44). Po 12 miesiącach terapii nie zaobserwowano statystycznie znamienych różnic pomiędzy porównywanymi subpopulacjami pacjentów tj. chorych z normalizacją IGF-1 vs chorzy z częściową normalizacją IGF-1.

Wskaźnik ryzyka Framingham po zastosowanym leczeniu uległ istotnemu obniżeniu (z 13,9% na 11,3%, p=0,005). Aż 61,3% (38 pacjentów) pacjentów w okresie wyjściowym wykazywało umiarkowane lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe. Po zastosowanej 12-miesięcznej terapii PEG odsetek ten uległ istotnemu obniżeniu do wartości 50% (n=31 pts.; p<0,001). Natomiast odsetek pacjentów z niskim ryzykiem wystąpienia incydenów sercowo-naczyniowych

z 38,7% (n=24 pts) w okresie wyjściowym, wzrósł do 50% (n=31 pts) po zastosowanej terapii ( $p<0,001$ ).

Podsumowując, zastosowanie rocznej terapii pegwisomantem wpływa na istotną poprawę czynników ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych określoną na podstawie wskaźnika ryzyka Framingham, pozwalającą na 10-letnią ocenę ryzyka wieńcowego.

## 11.2. Bezpieczeństwo

Do analizy bezpieczeństwa stosowania pegwisomantu w monoterapii u pacjentów z akromegalią opornych na leczenie analogami somatostatyny (SSA) włączono łącznie 10 badań opisanych w 11 publikacjach. W wyniku przeszukiwania baz danych do analizy włączono jedną próbę kliniczną z randomizacją (*Trainer 2000*) wraz z opisaną w publikacji *van der Lely 2001* fazą *extension* tego badania, przedstawiającą wyniki długotrwałego (18 miesięcy) stosowania pegwisomantu. Szczegółowe wyniki z ww. badań eksperymentalnych przedstawiono w rozdziale 10.6.

Dodatkowo w analizie bezpieczeństwa uwzględniono również osiem badań bez randomizacji oceniających leczenie pegwisomantem w zmiennych dawkach, dopasowanych do poszczególnych pacjentów w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (szczegółowy opis ww. badań przedstawiono w rozdziale 11).

Badania te oceniały bezpieczeństwo pegwisomantu stosowanego w długim okresie czasu – od powyżej 1 roku, aż do 11 lat terapii (zakres maksymalny z badania ACROSTUDY), jedynie publikacja *Basavilbaso 2010* i *Zgliczyński 2007* (PEG w monoterapii podawany przez 12 tyg.) podaje wyniki badania po 6 miesiącach.

Wiarygodność zidentyfikowanych badań została oceniona za pomocą skali NOS lub NICE. Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku 16.6.4.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono biorąc pod uwagę odnotowane zdarzenia niepożądane oraz metodykę badania. Jedynie w przypadku danych z badania z randomizacją (*Trainer 2000*) możliwa była porównawcza ocena w odniesieniu do technologii o skuteczności placebo i oszacowanie ryzyka względnego (RR). W przypadku wystąpienia istotnych statystycznie ( $p<0,05$ ) różnic ryzyka wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego pomiędzy grupami (dla każdej z trzech dawek pegwisomantu, 10 mg, 15 mg, 20 mg dziennie w porównaniu do grupy kontrolnej), obliczano również wskaźnik NNT/NNH.

Większość pozostałych badań nie uwzględniała grupy kontrolnej (lub oceniana grupa kontrolna nie spełniała kryteriów włączenia), a zatem niemożliwe było oszacowanie parametru względnego. Dla danych z tych prób klinicznych



obliczano średni ważony odsetek zdarzeń wraz z 95% przedziałem ufności i jego wyniki prezentowano w sposób graficzny na wykresie. Jedynie w przypadku obserwacyjnego badania *Zgliczyński 2007*, w którym pegwisomant w monoterapii porównywano z technologią o skuteczności placebo (tj. SSA), obliczony parametr względny RR.

We włączonych badaniach analizowano wszystkie raportowane punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- Zgony;
- Utrata z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, związane z zastosowanym leczeniem, będące powodem redukcji dawki);
- Zdarzenia niepożądane (ogółem, związane z zastosowanym leczeniem);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.

### 11.2.1. Zgony

Dane dotyczące liczby odnotowanych zgonów w czasie leczenia pegwisomantem w monoterapii przedstawiono w publikacjach: *Freda 2015* (rejestr ACROSTUDY) oraz *Marazuela 2011*.

Tabela 31 Analiza profilu bezpieczeństwa: zgony z badań dla PEG w monoterapii

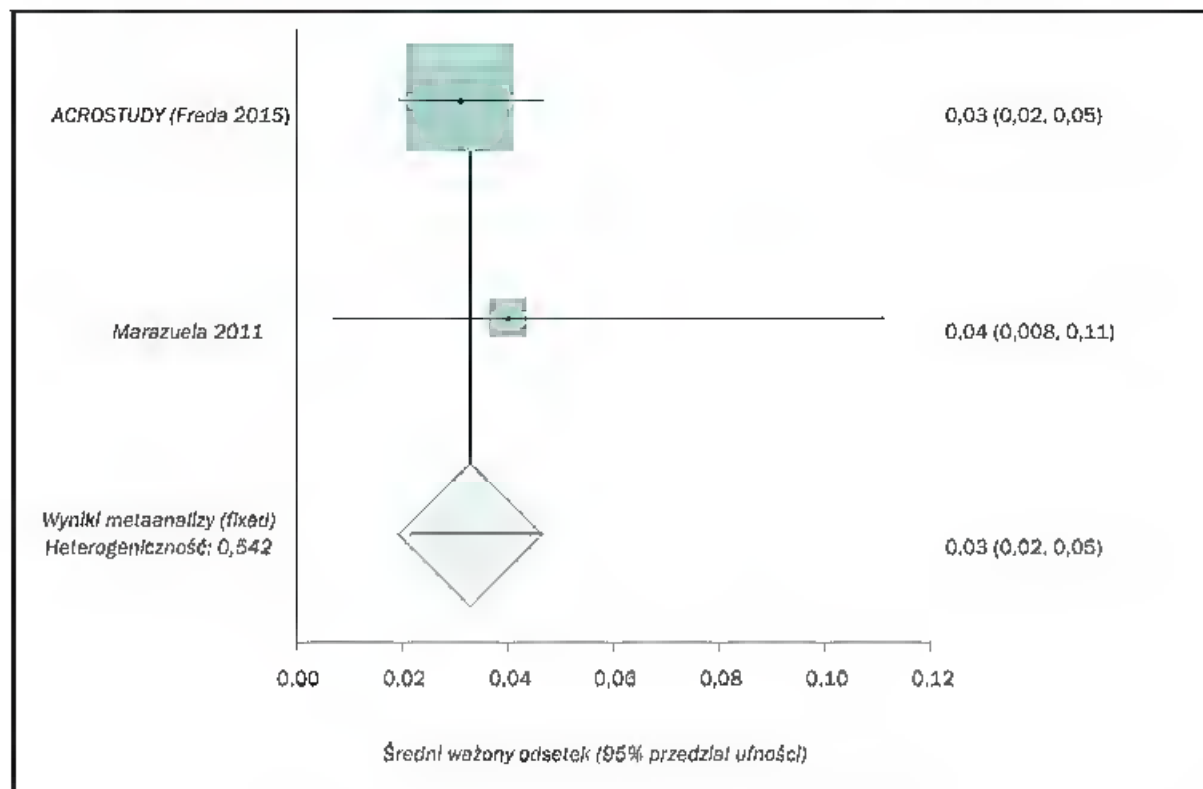
Badanie	Średni okres obserwacji	Średnia dzienna dawka PEG	N	PEG		Średni ważony odsetek (95% CI)*
				n	%	
<b>Zgony</b>						
ACROSTUDY ( <i>Freda 2015</i> )	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	710	22^	3	3% (2%; 5%)
<i>Marazuela 2011</i>	29 msc	18 (8) mg/d±	75	3	4*	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ±Średnia maksymalna dzienna dawka PEG (początkowa dawka 10 mg dziennie, odpowiednio zwiększając o 5 mg/d; ^Wśród przyczyny zgonów wymieniano: migotanie komór, niewydolność serca, nowotwór żołądka, przerzuty choroby nowotworowej, tętniak, udar krwotoczny, rak przelyku (przerzuty do płuc), krwawienia żołądkowo-jelitowe, czerniak złośliwy, ostre zapalenie trzustki, obrzęk płuc, zerwanie aorty brzusznej/reakcja alergiczna na białopurinol, hipofagia, nagły zgon, nieznanego powodu.

W analizowanych długoterminowych badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej obserwowano bardzo niski odsetek zgonów u pacjentów otrzymujących PEG w monoterapii – od 3% w badaniu ACROSTUDY do 4% w badaniu *Marazuela 2011*. Należy podkreślić, iż wszystkie odnotowane zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem PEG.

Ze względu na brak możliwości oszacowania ryzyka względnego wystąpienia zgonów wśród pacjentów z analizowanych badań (brak grupy kontrolnej), obliczono średni ważony odsetek tego zdarzenia. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 7 Metaanaliza odsetka zgonów; pegwisomant w monoterapii (ACROSTUDY, Marazuela 2011)



Średni ważony odsetek przypadków zgonów spośród obserwowanych pacjentów wyniósł 3% (95% CI: 2%; 5%). W metaanalizie wykorzystano model efektów stałych, ze względu na brak istotnej heterogeniczności danych ( $p=0,542$ ).

### 11.2.2. Utrata pacjentów z badania

Autorzy badań (Marazuela 2009, Buhk 2010, Basavilbaso 2010, Marazuela 2011, ACROSTUDY; Freda 2015) analizowali odsetki pacjentów, których utracono z badania (utrata pacjentów ogółem, przerwanie leczenia z powodu AEs, SAEs, zgonu). Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 32 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badań dla PEG w monoterapii

Badanie	Okres obserwacji	Średnia dzienna dawka PEG	PEG			GRADE	Średni ważony odsetek (95% CI)*
			N	n	%		
<b>Utrata pacjentów ogółem</b>							
<i>Marazuela 2009</i>	22,7 msc	17 (7) mg/d±	44	5*	11,4*	Niska	13% (3%; 29%)
<i>Buhk 2010</i>	24 msc	10,2 (0,9) mg/d	61	16**	26,2*	Niska	
<i>Marazuela 2011</i>	29 msc	18 (8) mg/d±	75	3‡	4*	Niska	
<b>Przerwanie leczenia z powodu AEs</b>							
<i>Basavilbaso 2010</i>	6 msc	10-30 mg/d^^	28	5^	17,9*	Niska	13% (6%; 22%)
<i>Marazuela 2009</i>	22,7 msc	17 (7) mg/d±	44	4	9,1*	Niska	
<b>Przerwanie leczenia z powodu SAEs</b>							
<i>Basavilbaso 2010</i>	6 msc	10-30 mg/d^^	28	3	10,7*	Niska	6% (4%; 8%)
<i>ACROSTUDY (Freda 2015)</i>	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	710	39#	5,5	Niska	
<b>Przerwanie leczenia z powodu zgonu</b>							
<i>ACROSTUDY (Freda 2015)</i>	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	710	22##	3	Niska	Niska

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Przyczyną utraty pacjentów z badania; reoperacja bez zwiększenia objętości guza (2 pts), wycofanie zgody (7 pts), przerwanie leczenia (3 pts); ^Przyczyną rezygnacji z powodu AEs było: miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (1 pt), podniesiony poziom enzymów wątrobowych (2 pts), zespół nerczycowy (1 pt.), ostra białaczka szpikowa (1 pt.). U 3 pacjentów obserwowane AEs zostały uznane za potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem i były to poważne zdarzenia niepożądane (SAEs); ^^średnia początkowa dawka wynosiła 9,6 mg dziennie; ‡Średnia maksymalna dzienna dawka PEG (początkowa dawka 10 mg dziennie, odpowiednio zwiększając o 5 mg/d; †Przyczyny utraty pacjentów z badania; 1 pt z powodu zapalenia wątroby oraz 2 pts z powodu wzrostu guza; #Z czego tylko w 5 przypadkach (0,7%) analitycznie przerwanie uznano za mające związek z zastosowanym leczeniem; ##Wszystkie przerwania z leczenia z powodu zgonu nie miały związku z zastosowanym leczeniem.

Odsetek utraty pacjentów z badania ogółem waha się od 4% (*Marazuela 2011*) do 26,2% (*Buhk 2010*) dla co najmniej rocznego okresu obserwacji.

Największy odsetek pacjentów (17,9%), którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych odnotowano w najkrócej (6 msc) trwającym badaniu *Basavilbaso 2010*. W pozostałym badaniu *Marazuela 2009*, którego okres obserwacji był dłuższy (22,7 miesięcy) leczenie przerwało 9,1% osób.

Należy podkreślić, iż odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów w badaniu z najdłuższym okresem obserwacji *ACROSTUDY* przeprowadzonym na bardzo dużej populacji pacjentów był stosunkowo niski i wynosił odpowiedni 5,5% oraz 3%. Odnotowane przypadki przerwania leczenia z powodu zgonu nie miały związku z zastosowanym leczeniem PEG.

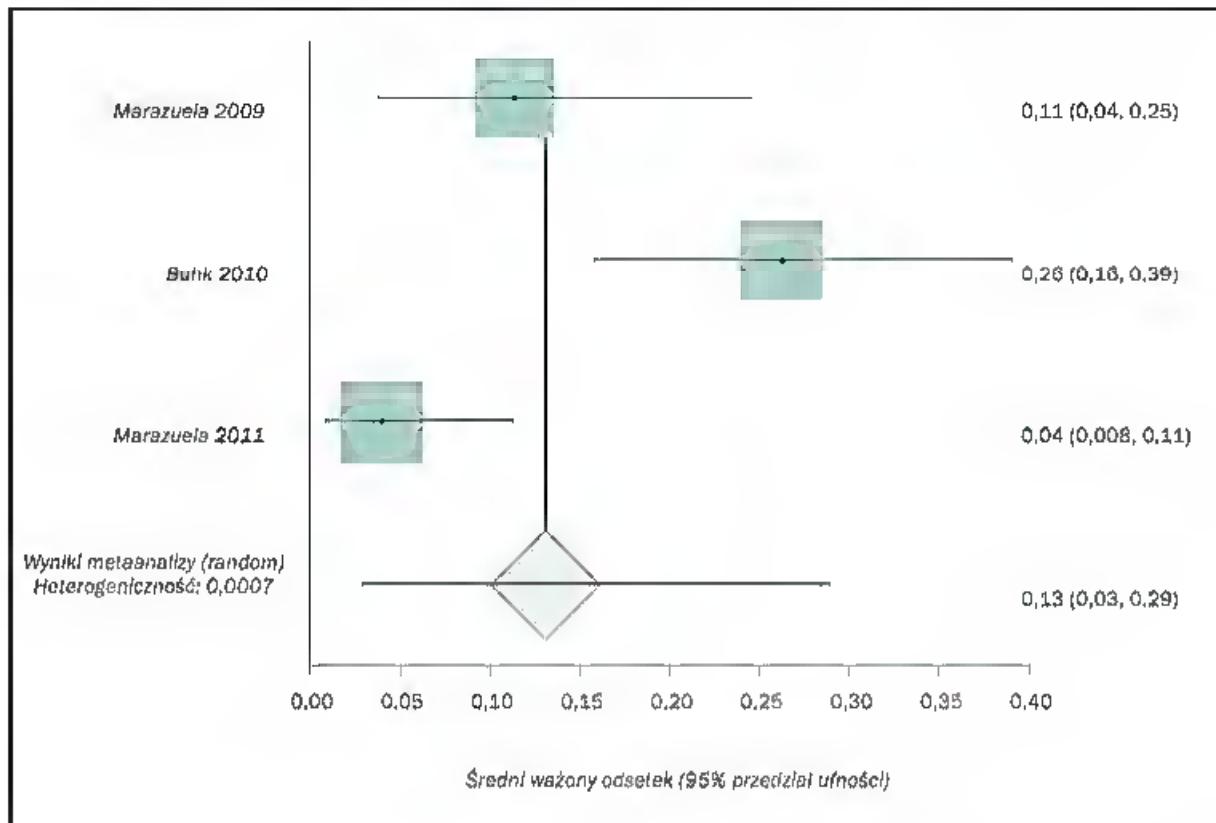
Na tej podstawie można wnioskować, że długotrwałe stosowanie pegwisomantu jest dobrze tolerowane i nie powoduje zwiększenia częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na brak możliwości oszacowania ryzyka względnego wystąpienia



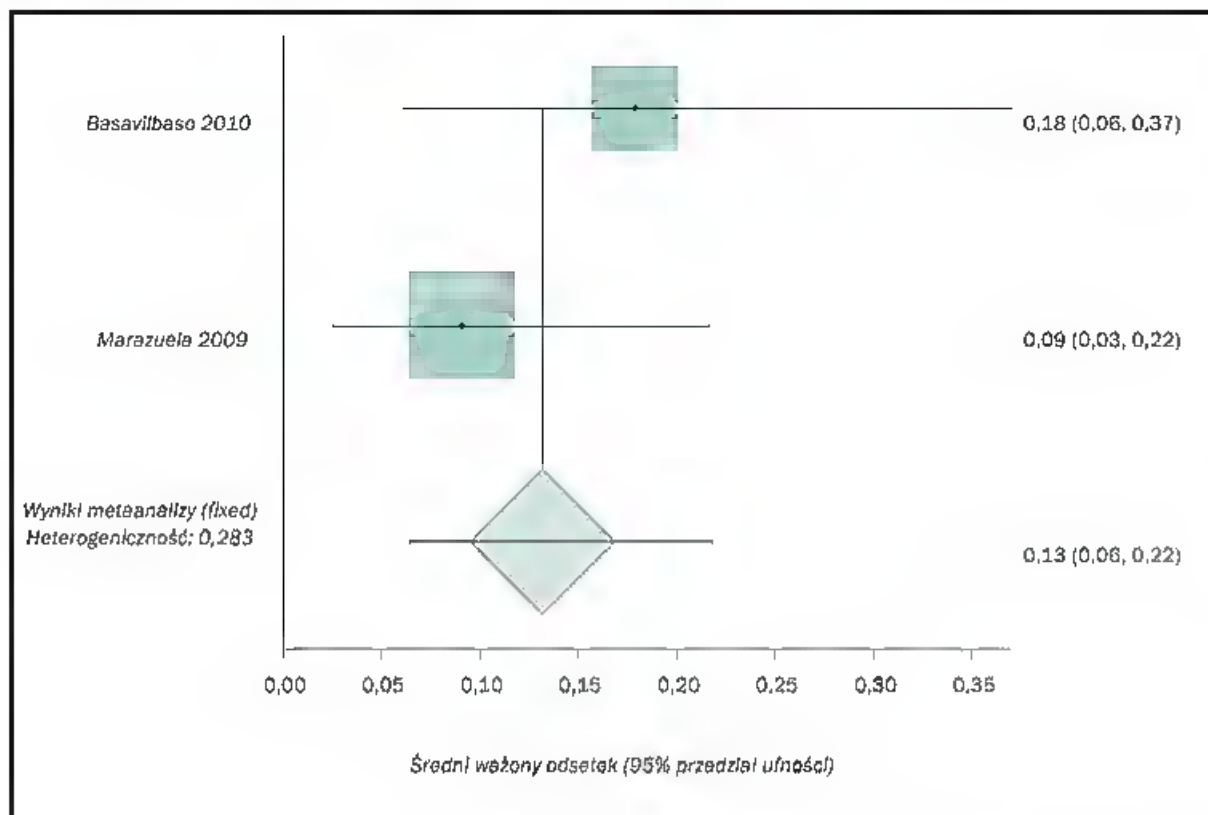
omawianego punktu końcowego wśród pacjentów z analizowanych badań (brak grupy kontrolnej) obliczono średni ważony odsetek tego zdarzenia w podziale na prezentowany powód przerwania leczenia. Wyniki zaprezentowano na wykresach poniżej.

Wykres 8 Metaanaliza odsetka przypadków utraty pacjentów ogółem; pegwisomant w monoterapii, (Marazuela 2009, Buhk 2010 oraz Marazuela 2011)



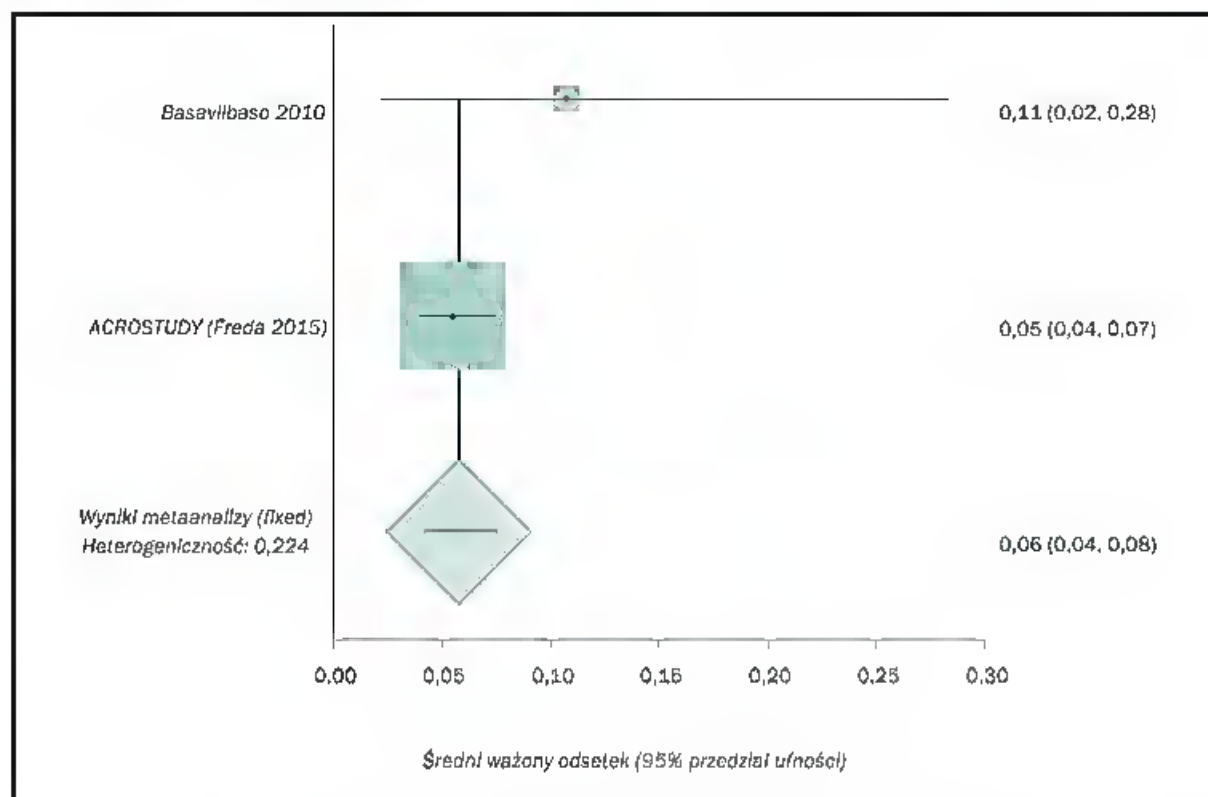
Przeprowadzona metaanaliza dostępnych danych z badań Marazuela 2009, Buhk 2010 oraz Marazuela 2011 wykazała, że średni ważony odsetek utraty pacjentów ogółem wynosi 13% (95% CI: 3%; 29%). Ze względu na istotny wynik heterogeniczności danych ( $p = 0,0007$ ) do metaanalizy wykorzystano model efektów losowych.

Wykres 9 Metaanaliza odsetka przypadków wystąpienia przerwania leczenia z powodu AEs; pegwisomant w monoterapii (Basavilbaso 2010, Marazuela 2009)



Obliczony na podstawie danych z 2 badań (Basavilbaso 2010, Marazuela 2009) średni ważony odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wynosi 13% (95% CI: 6%; 22%). Ze względu na brak istotnej heterogeniczności danych ( $p=0,2825$ ) do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

Wykres 10 Metaanaliza odsetka przypadków wystąpienia przerwania leczenia z powodu SAEs; pegwisomant w monoterapii (*Basavilbaso 2010, ACROSTUDY*)



Przeprowadzona metaanaliza dostępnych danych z badań *Basavilbaso 2010* i *ACROSTUDY (Freda 2015)* wykazała, że średni ważony odsetek przerwania leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosi 6% (95% CI: 4%; 8%). Ze względu na brak istotnej heterogeniczności danych ( $p=0,2244$ ) w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

### 11.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Jedynie w badaniu *Basavilbaso 2010* oraz *ACROSTUDY (Freda 2015)* analizowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. *serious adverse events, SAEs*). Ponadto, w badaniu *ACROSTUDY* przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły SAEs związane z leczeniem oraz SAEs będące powodem redukcji dawki.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 33 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane dla PEG w monoterapii

Badanie	Okres obserwacji	Średnia dzienna dawka PEG	PEG			GRADE	Średni ważony odsetek (95% CI)*
			N	n	%		
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)</b>							
Basavilbaso 2010	6 msc	10-30 mg/d <sup>^^</sup>	28	5	17,9*	Niska	19% (16%; 22%)
ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	710	133	18,7	Niska	
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>							
ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	710	12	1,7	Niska	-
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane będące powodem redukcji dawki</b>							
ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	710	1**	0,1	Niska	-

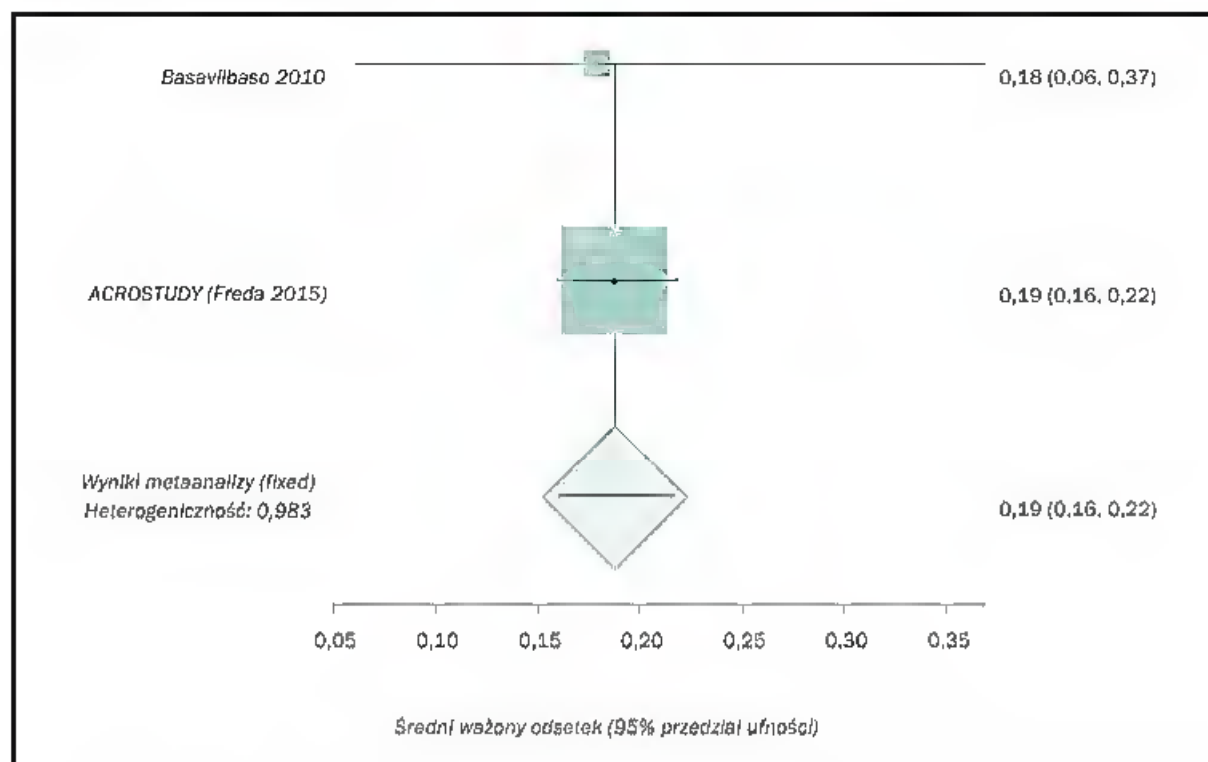
<sup>^^</sup>Średnia początkowa dawka wynosiła 9,6 mg dziennie; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Ciężkie zdarzenia niepożądane będące powodem redukcji dawki nie zostały zakwalifikowane jako związane z zastosowanym leczeniem.

Badania przeprowadzone w krótkim (6 msc), jak i w długim (5,4±2,7 lat; zakres 0-11 lat) okresie obserwacji wskazują na podobny odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych (17,9% - 18,7%). Należy jednak zauważyć, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAEs związane z leczeniem oraz SAEs będące powodem redukcji dawki był bardzo niski i wynosił odpowiednio 1,7% oraz 0,1%.

Ze względu na brak możliwości oszacowania ryzyka względnego wystąpienia omawianego punktu końcowego wśród pacjentów z analizowanych badań (brak grupy kontrolnej) obliczono średni ważony odsetek analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wyniki zaprezentowano na wykresach poniżej.



Wykres 11 Metaanaliza odsetka przypadków wystąpienia SAEs; pegwisomant w monoterapii (Basavilbaso 2010, ACROSTUDY)



Obliczony na podstawie danych z 2 badań (Basavilbaso 2010, ACROSTUDY) średni ważony odsetek wystąpienia przypadków ciężkich działań niepożądanych wynosi 19% (95% CI: 16%; 22%). Ze względu na brak istotnej heterogeniczności danych ( $p = 0,983$ ) do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

#### 11.2.4. Zdarzenia niepożądane

Tabele poniżej zawierają dane dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiły zarówno działania niepożądane, jak i zdarzenia niepożądane (ogółem oraz mające związek z zastosowanym leczeniem). Wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono zarówno w badaniach z grupą kontrolną (Zgliczyński 2007), jak i bez grupy kontrolnej (Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, ACROSTUDY, GPOS).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach (osobno dla badań z grupą kontrolną i bez).

Tabela 34 Wyniki bezpieczeństwa: działania, zdarzenia niepożądane; PEG vs grupa kontrolna (Zgliczyński 2007)

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%*)	RR (95% CI)	GRADE
<b>Działania niepożądane ogółem</b>						
Zgliczyński 2007	12-28 tyg.	PEG	5	0 (0,0)	-	Niska
		Grupa kontrolna^	5	0 (0,0)		
<b>Zdarzenia niepożądane (objawy)</b>						
Zgliczyński 2007	12-28 tyg.	PEG	5	1 (20,0)	0,33 (0,05; 2,21)	Niska
		Grupa kontrolna^	5	3 (60,0)		

N – Łączna liczba pacjentów w analizowanym badaniu; n – Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; \*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Grupa kontrolna, czyli technologia o skuteczności placebo (SSA = oktreotyd LAR)

Autorzy polskiego badania *Zgliczyński 2007* wskazują, że w analizowanym okresie obserwacji nie zanotowano działań niepożądanych. W trakcie leczenia pegwisomantem nie zanotowano objawów niepożądanych ani istotnej nietolerancji miejscowej. Jedyne u jednej pacjentki doszło do miejscowego, nieznaczego i przejściowego obrzęku powłok brzucha – co powiązano ze wstrzykiwaniem pegwisomantu. Zastosowanie oktreotydem LAR spowodowało u 3 z 5 pacjentów luźne stolce, które ustąpiły po kolejnych dawkach leku, nie zanotowano poważnych objawów niepożądanych ani nietolerancji miejscowej.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 0,33 (95% CI: 0,05; 2,21) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Tabela 35 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane (ogółem, związane z leczeniem) dla PEG w monoterapii

Badanie	Okres obserwacji	Średnia dzienna dawka PEG	PEG			GRADE	Średni ważony odsetek (95% CI)*
			N	n	%		
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>							
<i>Basavilbaso 2010</i>	6 msc	10-30 mg/d <sup>^</sup>	28	8	28,6*	Niska	42% (30%; 54%)
<i>Marazuela 2009</i>	22,7 msc	17 (7) mg/d <sup>±</sup>	44	11	25	Niska	
ACROSTUDY ( <i>Freda 2015</i> )	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	710	345	48,6	Niska	
GPOS ( <i>Sievers 2010</i> )	12 msc	16,5 mg/d	129*	75*	58,1*	Niska	
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ADR)</b>							
<i>Basavilbaso 2010</i>	6 msc	10-30 mg/d <sup>^</sup>	28	6	21,4*	Niska	15% (13; 18%)
ACROSTUDY ( <i>Freda 2015</i> )	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	710	106	15	Niska	

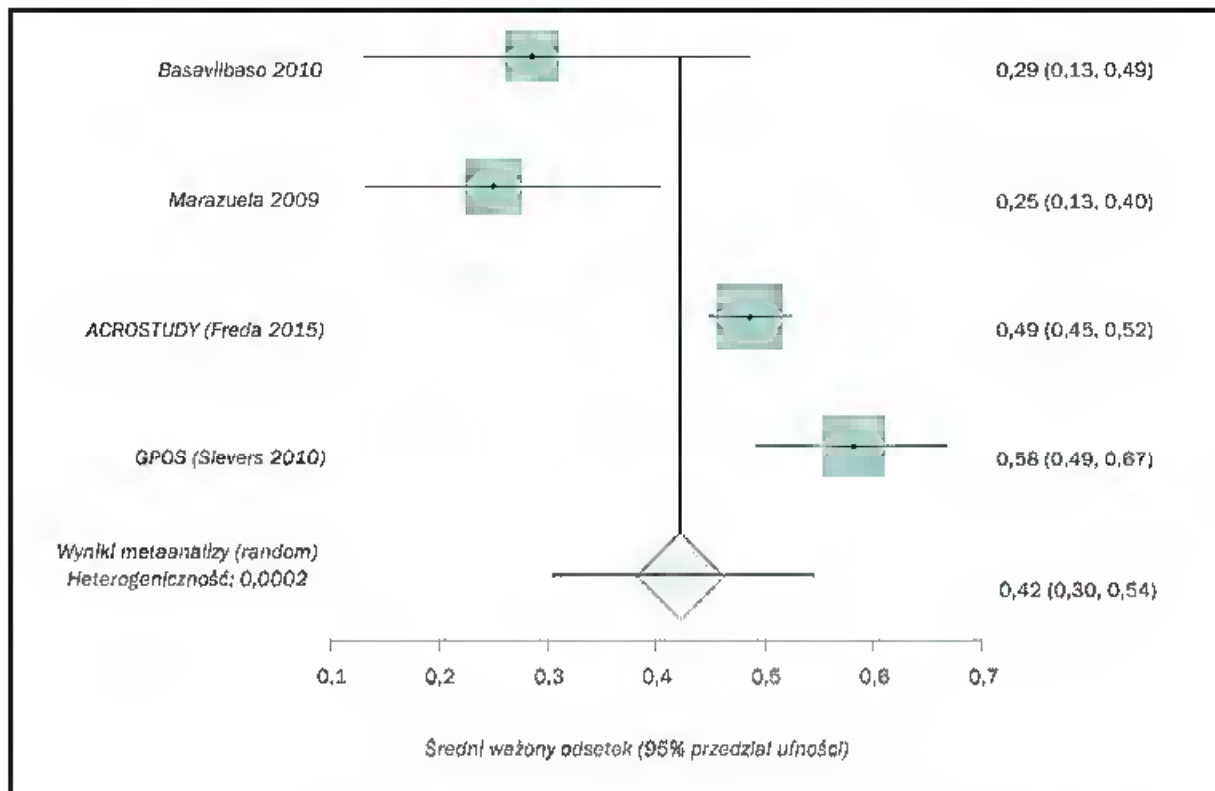
\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>średnia początkowa dawka wynosiła 9,6 mg dziennie; <sup>±</sup>średnia maksymalna dzienna dawka PEG (początkowa dawka 10 mg dziennie, odpowiednio zwiększając o 5 mg/d; <sup>^</sup>Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych będących powodem redukcji dawki związanych z zastosowanym leczeniem

W publikacji *Freda 2015* opisującej wyniki długoterminowego badania ACROSTUDY odnotowano u 345 (48,6%) osób (łącznie 1255 przypadków AEs) wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, z czego jedynie 15% (106 pacjentów) zostało zakwalifikowanych przez badaczy za mające związek z zastosowanym leczeniem. Podobnie w publikacji *Sievers 2010* do badania GPOS, zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u ponad połowy osób uczestniczących w badaniu (58,1%).

Dużo niższy odsetek AEs ogółem wystąpił w badaniu *Marazuela 2009*, gdzie jedynie u ¼ pacjentów obserwowano AEs (u 11 osób; 25%). Również w 6-miesięcznym badaniu *Basavilbaso 2010* zdarzenia niepożądane odnotowano u 8 pacjentów (28,6%), z czego u 6 zostały one uznane za związane z leczeniem.

Ze względu na brak możliwości oszacowania ryzyka względnego wystąpienia omawianego punktu końcowego wśród pacjentów z analizowanych badań (brak grupy kontrolnej) obliczono średni ważony odsetek analizowanych zdarzeń niepożądanych. Wyniki zaprezentowano na wykresach poniżej.

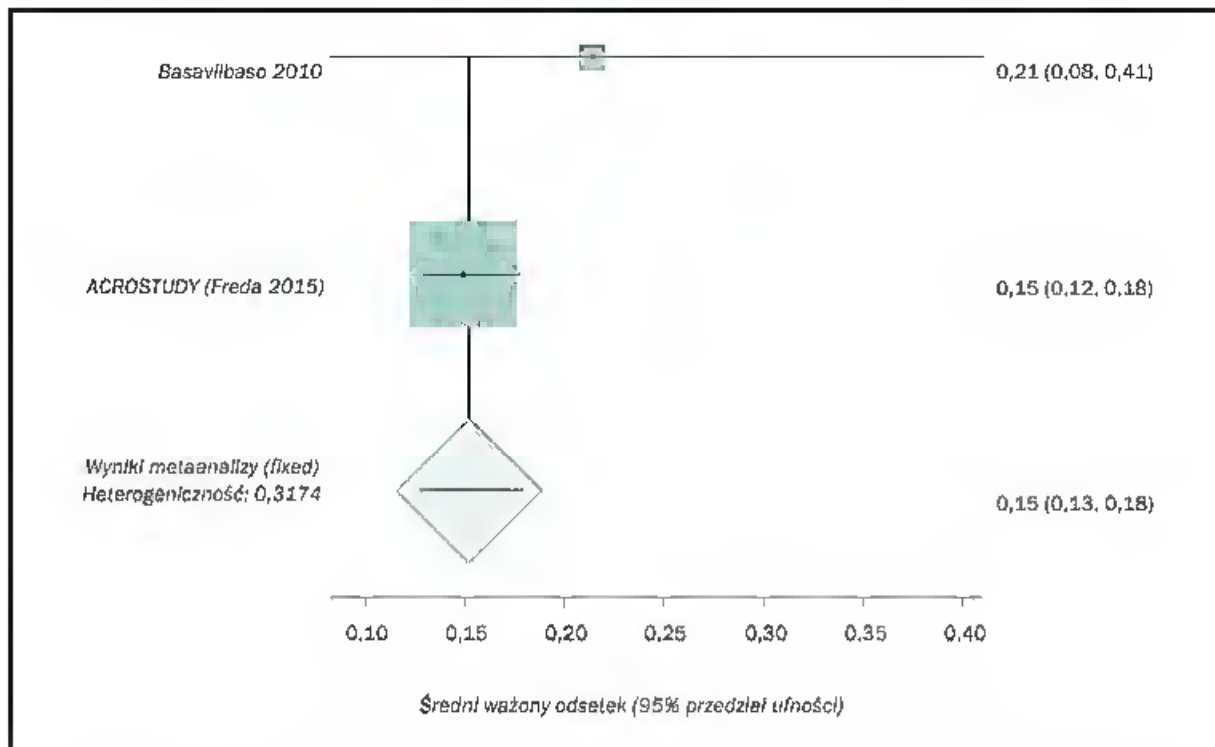
Wykres 12 Metaanaliza odsetka przypadków wystąpienia zdarzenia niepożądane ogółem; pegwisomant w monoterapii (Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, ACROSTUDY, GPOS-Sievers 2010)



Przeprowadzona metaanaliza dostępnych danych z badań Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, ACROSTUDY (Freda 2015), GPOS wykazała, że średni ważony odsetek wystąpienia przypadków zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 42% (95% CI: 30%; 54%). Ze względu na istotny wynik heterogeniczności danych ( $p=0,0002$ ) do metaanalizy wykorzystano model efektów losowych.



Wykres 13 Metaanaliza odsetka przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ADR); pegwisomant w monoterapii (*Basavilbaso 2010, ACROSTUDY*)



Obliczony na podstawie danych z 2 badań (*Basavilbaso 2010, ACROSTUDY - Freda 2015*) średni ważony odsetek wystąpienia przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosi 15% (95% CI: 13%; 18%). Ze względu na brak istotnej heterogeniczności danych ( $p=0,3174$ ) do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

#### 11.2.5. Reakcje w miejscu iniekcji

W czterech badaniach włączonych do analizy efektywności praktycznej oceniano zdarzenia niepożądane (reakcje) w miejscu iniekcji. W próbie klinicznej *Marazuela 2009* zaznaczono, że reakcje te były łagodne i nie wymagały dodatkowego leczenia, ponieważ ustępowały samoistnie.

Należy zaznaczyć, iż w polskim badaniu *Zgliczyński 2007* w czasie leczenia pegwisomantem nie zanotowano objawów niepożądanych ani istotnej nietolerancji miejscowej. Jedynie u jednej pacjentki doszło do miejscowego, nieznaczego i przejściowego obrzęku powłok brzucha – co powiązano ze wstrzykiwaniem pegwisomantu.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 36 Analiza profilu bezpieczeństwa: reakcje w miejscu iniekcji dla PEG w monoterapii

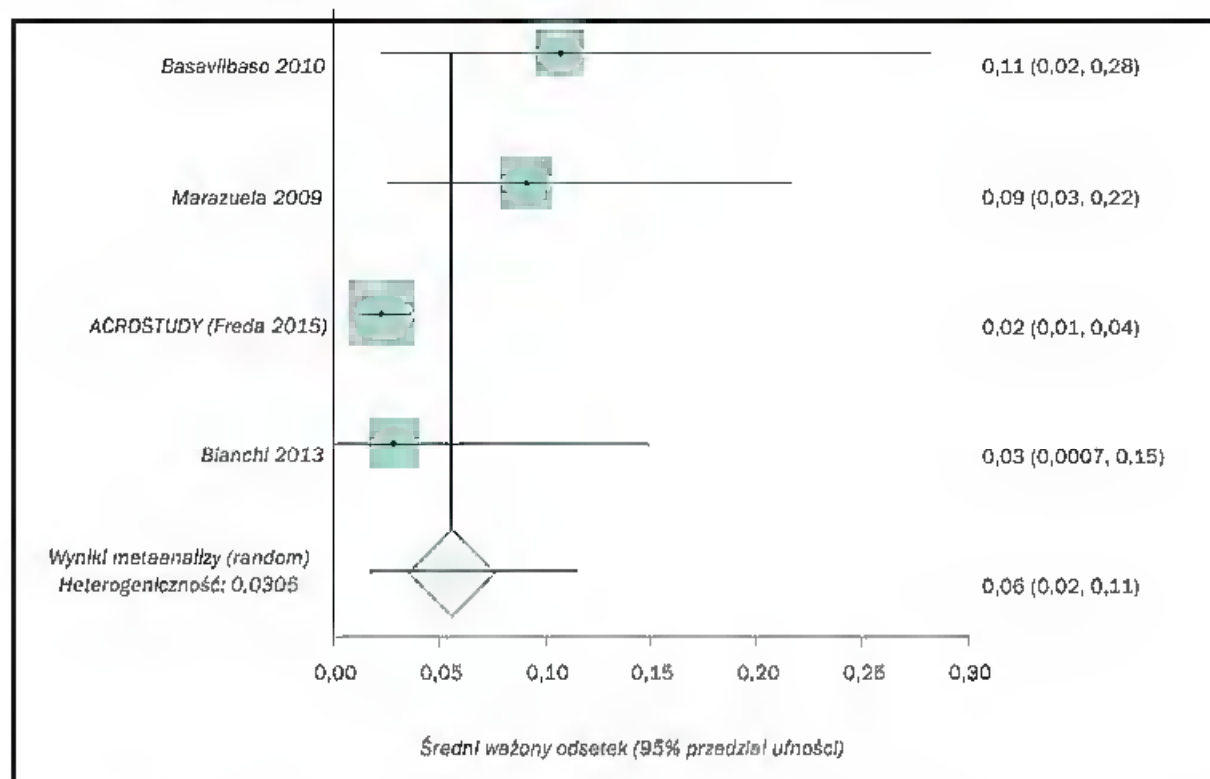
Badanie	Okres obserwacji	Średnia dzienna dawka PEG	PEG			GRADE	Średni ważony odsetek (95% CI)*
			N	n	%		
<b>Reakcje w miejscu iniekcji</b>							
<i>Basavilbaso 2010</i>	6 msc	10-30 mg/d <sup>^</sup>	28	3	10,7*	Niska	6% (2%; 11%)
<i>Marazuela 2009</i>	22,7 msc	17 (7) mg/d <sup>±</sup>	44	4*	9,1*	Niska	
ACROSTUDY ( <i>Freda 2015</i> )	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	710	16	2,3	Niska	
<i>Bianchi 2013</i>	6 lat	16,8 mg/d	35	1	2,9	Niska	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>średnia początkowa dawka wynosiła 9,6 mg dziennie; <sup>±</sup>średnia maksymalna dzienna dawka PEG (początkowa dawka 10 mg dziennie, odpowiednio zwiększając o 5 mg/d)

Największy odsetek wystąpienia u pacjentów zdarzeń niepożądanych (reakcje) w miejscu iniekcji obserwowano w badaniach *Basavilbaso 2010* (10,7%) oraz *Marazuela 2009* (9,1%). Należy jednak podkreślić, że w przypadku opracowania *Marazuela 2009* obserwowane reakcje (tj. u 1 pacjenta łagodny rumień oraz u 3 pacjentów lipohipertrofia) ustępowały samoistnie.

W badaniach ACROSTUDY oraz *Bianchi 2013* odsetki wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia były mniejsze i wynosiły odpowiednio 2,3% 2,9%. W opracowaniu ACROSTUDY odnotowano: lipodystrofię lub lipohipertrofię (8 pacjentów), świąd (1 pacjent), podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia (1 pt), reakcja (4 pacjentów) lub stan nadwrażliwości (3 pacjentów), reakcję skórą (1 pacjent) oraz krwiak w miejscu wstrzyknięcia (1 pacjent).

Wykres 14 Metaanaliza odsetka przypadków wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; pegwisomant w monoterapii (*Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, ACROSTUDY, Bianchi 2013*)



Przeprowadzona metaanaliza dostępnych danych z 4 badań (*Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, ACROSTUDY – Freda 2015, Bianchi 2013*) wykazała, że średni ważony odsetek wystąpienia przypadków reakcji w miejscu iniekcji wynosił 6% (95% CI: 2%; 11%). Ze względu na istotny wynik heterogeniczności danych ( $p=0,0305$ ) do metaanalizy wykorzystano model efektów losowych.

#### 11.2.6. Pozostałe zdarzenia niepożądane

Długoterminowe badanie ACROSTUDY (publikacja *Freda 2015*) szeroko przedstawiło ocenę bezpieczeństwa zastosowania pegwisomantu. W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Średni okres obserwacji zastosowany w badaniu wyniósł 5,4 lata (z maksymalnym zakresem: do 11 lat; data odcięcia danych: 04.12.2012 r.).

Przedstawiono również obserwowane zdarzenia niepożądane z badań *Basavilbaso 2010* oraz *Marazuela 2009*.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37 Analiza profilu bezpieczeństwa: pozostałe zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów dla PEG w monoterapii

Badanie	Zdarzenia niepożądane	Średni okres obserwacji	Średnia dzienna dawka PEG	PEG			GRADE	
				N	n	%*		
Basavilbaso 2010	Ostra białaczka szpikowa	6 msc	10-30 mg/d <sup>^</sup>	28	1 <sup>^^</sup>	3,6*	Niska	
	Zespół nerczycowy			28	1 <sup>^^</sup>	3,6*	Niska	
Marazuela 2009	Ból głowy	22,7 msc	17 (7) mg/d <sup>±</sup>	44	2	4,5*	Niska	
ACROSTUDY (Freda 2015)	Stany w miejscu podania	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d <sup>*</sup>	710	41	5,8	Niska	
	Zaburzenia krwi			710	12	1,7	Niska	
	Zaburzenia serca			710	45	6,3	Niska	
	Zaburzenia ucha i błędnika			710	4	0,6	Niska	
	Zaburzenia endokrynologiczne			AEs związane z glukozą	710	23	3,2	Niska
				Podwyższony poziom HbA <sub>1c</sub>	710	7	1,0	Niska
				Cukrzyca	710	5	0,7	Niska
				Wzrost glukozy we krwi	710	4	0,6	Niska
				Słabo kontrolowana cukrzyca	710	3	0,4	Niska
				Nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo	710	2	0,3	Niska
				Cukrzyca typu 2	710	2	0,3%	Niska
				Zastosowanie leczenia związanego z cukrzycą	710	2	0,3%	Niska
				Retinopatia cukrzycowa	710	1	0,1	Niska
				Nefropatia	710	1	0,1	Niska
	Niedoczynność przysadki			710	1	0,1	Niska	
	Zaburzenia oka			710	12	1,7	Niska	
	Zaburzenia żołądka i jelit			710	60	8,5	Niska	
	Polipy			710	10	1,4	Niska	
	Ból brzucha			710	5	0,7	Niska	
	Zapalenie błony śluzowej żołądka			710	5	0,7	Niska	
Nudności	710	4	0,6	Niska				
Biegunka	710	4	0,6	Niska				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	710	20	2,8	Niska				
Kamica żółciowa	710	6	0,8	Niska				
Cholestaza	710	3	0,4	Niska				
Zaburzenia układu immunologicznego	710	4	0,6	Niska				



Badanie	Zdarzenia niepożądane	Średni okres obserwacji	Średnia dzienna dawka PEG	PEG			GRADE
				N	n	%*	
	Zakażenia i zarażenia			710	19	2,7	Niska
	Urazy			710	19	2,7	Niska
	Zaburzenia naczyniowe			710	42	5,9	Niska
	Nadciśnienie			710	21	3,0	Niska

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^Średnia początkowa dawka wynosiła 9,6 mg dziennie; †Średnia maksymalna dzienna dawka PEG (początkowa dawka 10 mg dziennie, odpowiednio zwiększając o 5 mg/d; ^^Zdarzenie niepożądane będące powodem przerwania leczenia, nie związane z zastosowanym leczeniem

W najkrócej trwającym (6 msc) badaniu obserwacyjnym *Basavilbaso 2010* odnotowano wystąpienie ostrej białaczki szpikowej (1 pt.) oraz zespołu nerczycowego (1 pt.) – zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z zastosowanym leczeniem PEG, ale będących powodem przerwania leczenia. Z kolei w badaniu *Marazuela 2009* u 2 pacjentów wystąpił ból głowy, który u jednego z nich był również powodem rezygnacji z leczenia.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu ACROSTUDY (publikacja *Freda 2015*) zaliczono zaburzenia żołądka i jelit (8,5%; tj. polipy, bóle brzucha, zapalenia błony śluzowej żołądka, nudności, biegunki), zaburzenia naczyniowe (5,9%: nadciśnienie) oraz zaburzenia serca (6,3%). Mając na uwadze fakt, iż odsetki wystąpienia poszczególnych grup zdarzeń niepożądanych są niskie (nie przekraczające 10%) można wnioskować, że długotrwałe stosowanie pegwisolantu jest dobrze tolerowane i nie powoduje zwiększenia wystąpienia działań niepożądanych.

Ponadto w badaniu *Basavilbaso 2010* podano informację, że średnia masa ciała w ciągu pierwszych 3 miesięcy zmniejszyła się z 86,75 kg do 86,15 kg (różnica nieistotna statystycznie,  $p = 0,42$ ).

### 11.2.7. Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

W pięciu badaniach włączonych do analizy (ACROSTUDY – *Freda 2015*, *Basavilbaso 2010*, *Marazuela 2009*, *Bianchi 2013*, GPOS) podano informacje dotyczące wystąpienia podwyższonych wartości enzymów wątrobowych. Jedynie w badaniu *Marazuela 2009* wskazano, że podwyższone wartości dotyczą podwyższonego stężenia (powyżej górnej granicy normy) aminotransferazy alaninowej (ALT) i/lub AST.

Ponadto, w badaniu ACROSTUDY (publikacja *Freda 2015*) przedstawiono również wyniki dotyczące nieprawidłowych wartości poszczególnych testów czynności wątroby (ALT, AST, GGTP) ogółem lub wraz ze wskazaniem poziomu przekroczenia górnej granicy normy (tj. 3xULN). Wyniki z badania ACROSTUDY

zostały przedstawione na populację pacjentów, u których przeprowadzono co najmniej jeden pomiar (test) aktywności wątroby tj. na N=670 (94%).

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38 Analiza profilu bezpieczeństwa: nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby dla PEG w monoterapii

Badanie	Okres obserwacji	Średnia dzienna dawka PEG	PEG			GRADE	Średni ważony odsetek (95% CI)*
			N	n	%		
<b>Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą (ang. Liver related AEs)</b>							
ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	670	30	4,5*	Niska	-
<b>Niewydolność wątroby</b>							
ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	670	0	0	Niska	-
<b>Podwyższone wartości stężenia aminotransferaz ogółem</b>							
ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	670	16	2,4*	Niska	-
<b>Stężenie aminotransferaz &gt; 3xULN</b>							
ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	670	8	1,2	Niska	-
<b>Podwyższone wartości enzymów wątrobowych</b>							
ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	670	5	0,7*	Niska	6% (2%; 13%)
Basavilbaso 2010	6 msc	10-30 mg/d^	28	3^	10,7*	Niska	
Marazuela 2009**	22,7 msc	17 (7) mg/d±	44	2	5	Niska	
Bianchi 2013	6 lat	16,8 mg/d	35	5	14,3	Niska	
GPOS (Sievers 2010)	12 msc	16,5 mg/d	129*	7*	5,4*	Niska	
<b>Nieprawidłowy poziom stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT)</b>							
ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	670	9	1,3*	Niska	-
<b>Stężenie aminotransferazy alaninowej &gt; 3xULN</b>							
ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	670	3	0,4*	Niska	-
<b>Nieprawidłowy poziom stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST)</b>							
ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	670	1	0,1*	Niska	-
<b>Nieprawidłowy poziom stężenia gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP)</b>							
ACROSTUDY (Freda 2015)	5,4 lat (max. 11 lat)	18,5 mg/d*	670	1	0,1*	Niska	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^U 3 pacjentów odnotowano podwyższone wartości enzymów wątrobowych, które zostały uznane za związane z zastosowanym leczeniem. U dwóch pacjentów ww. zdarzenia niepożądane zostały uznane za SAEs; \*\* Zdefiniowane jako podwyższone stężenie ALT i/lub AST (U, powyżej ULN).

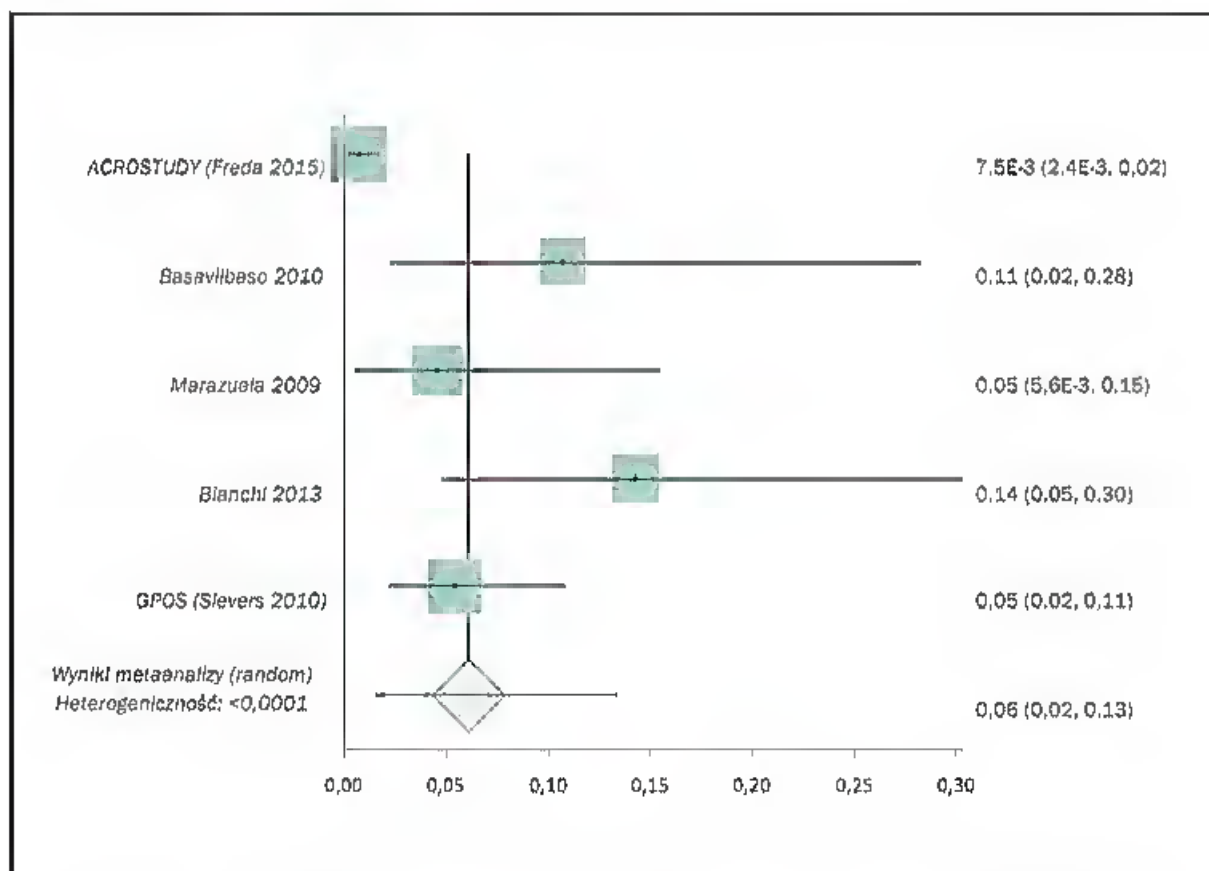
Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że długoterminowa monoterapia pegwisomantem nie jest związana z ryzykiem wystąpienia

niewydolności wątroby. W długoterminowym badaniu ACROSTUDY (Freda 2015) u 30 pacjentów (4,5%) zaobserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą. Na początku badania ACROSTUDY prawidłowy poziom ALT i AST obserwowano odpowiednio u 329 i 347 pacjentów (N=676). Po zastosowanym leczeniu pegwisomantem u 16 pacjentów odnotowano podwyższone wartości stężenia aminotransferaz (podwyższone wartości enzymów wątrobowych u 5 pts; nieprawidłowy poziom stężenia ALT, AST i GGTP odpowiednio u 9 pacjentów oraz u 1 i 1 pacjenta). Należy podkreślić, że odsetki pacjentów z 3-krotnie podwyższonym poziomem aminotransferaz był stosunkowo niski, wynoszący 1,2% (8/670 pts).

Podwyższone wartości enzymów wątrobowych odnotowano u niskiego odsetka pacjentów tj. od 0,7% (badanie ACROSTUDY) do 14,3% (Blanchi 2013).

Ze względu na brak możliwości oszacowania ryzyka względnego wystąpienia omawianego punktu końcowego wśród pacjentów z analizowanych badań (brak grupy kontrolnej) obliczono średni ważony odsetek analizowanych zdarzeń niepożądanych. Wyniki zaprezentowano na wykresach poniżej.

Wykres 15 Metaanaliza odsetka przypadków wystąpienia podwyższonych wartości enzymów wątrobowych; pegwisomant w monoterapii (ACROSTUDY, Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, Blanchi 2013, GPOS-Sievers 2010)



Obliczony na podstawie danych z 5 badań (ACROSTUDY- Freda 2015,

---

*Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, Bianchi 2013, GPOS*) średni ważony odsetek wystąpienia podwyższonych wartości enzymów wątrobowych wynosi 6% (95% CI: 2%; 13%). Ze względu na istotną heterogeniczność danych ( $p < 0,0001$ ) do metaanalizy wykorzystano model efektów losowych.



### 11.3. Podsumowanie wyników

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 8 badań obserwacyjnych (z lub bez grupy kontrolnej) oceniających monoterapię leczenia PEG w zmiennych dawkach (dopasowanych do poszczególnych pacjentów; wyjątek badanie *Zgliczyński 2007*, w którym zastosowano stałą dawkę 10 mg/d) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej - *Basavilbaso 2010*, *Buhk 2009*, *Bianchi 2013*, *Marazuela 2009*, *Marazuela 2011*, *Zgliczyński 2007* oraz rejestr ACROSTUDY (*Freda 2015*, *Strasburger 2018*) i GPOS (*Berg 2010*, *Sievers 2010*). Ocena efektywności praktycznej PEG dotyczyła pacjentów z akromegalią po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Łącznie we włączonych badaniach obserwacyjnych uczestniczyło 1645 dorosłych pacjentów otrzymujących PEG w monoterapii.

Populacja ujęta w badaniach obserwacyjnych jest zgodna z wnioskiem o refundację dla przedmiotowego produktu leczniczego, dla którego opracowano analizy HTA oraz zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Somavert®.

W większości badania te oceniały efektywność praktyczną PEG stosowanego w długim okresie czasu – od powyżej 1 roku, aż do 11 lat terapii (zakres maksymalny z badania ACROSTUDY (*Freda 2015*)). Jedynie w publikacjach *Zgliczyński 2007*, *Basavilbaso 2010* okres obserwacji był krótszy i wynosił odpowiednio: 12 tyg. i 3 i 6 msc

Poniżej przedstawiono wyniki dla głównych punktów końcowych dla skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.

Efektywność praktyczna (skuteczność i bezpieczeństwo)-wyniki

Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy

- ❖ Odsetek osób z normalizacją stężenia IGF-1 w surowicy po 3 msc leczenia wynosił 45,0%, wzrastając w dalszym okresie leczenia, osiągając po 6 msc terapii PEG wartości od 54,4% do 58,8%. Po 12 msc normalizację uzyskało od 61,4% do 67,7% pacjentów, a po 18 msc terapii odsetek normalizacji wzrósł do 84%. Z kolei po co najmniej 5 latach leczenia normalizację IGF-1 osiągnięto u 72,6% - 80% pacjentów. W rejestrze ACROSTUDY (*Strasburger 2018*) po 6 i 7 latach stosowania PEG odsetek pacjentów, którzy uzyskali normalizację był również wysoki i wynosił odpowiednio: 67,2% i 70,8%
- ❖ W badaniu ACROSTUDY (*Freda 2015*) u chorych, którzy otrzymywali monoterapię PEG przez średni okres wynoszący 7,5 lat (zakres: 1- 9,9 lat) normalizacja IGF-1 wyniosła odpowiednio 15% w okresie wyjściowym, 63,8% po roku oraz 65,8% po 5 latach.
- ❖ Obliczone na podstawie danych z badań obserwacyjnych średnie ważone odsetki wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 po 6, 12 msc oraz co najmniej 5 latach okresu obserwacji wynosiły odpowiednio: 55% (95% CI: 51%; 59%); 62% (95% CI: 59%, 66%) oraz 73% (95% CI: 68%; 78%)

Zmiana stężenia IGF-1 w surowicy

- ❖ Terapia PEG prowadziła do obniżenia stężenia IGF-1 w surowicy wyrażone w µg/l we wszystkich analizowanych okresach obserwacji. Średnia procentowa zmiana względem wartości wyjściowych wyniosła od 39,5% dla 3-msc okresu leczenia (*Basavilbaso 2010*) do 63,5% dla ponad 5-letniej terapii (*Bianchi 2013*). Porównywalnie w badaniu obserwacyjnym z grupą kontrolną *Zgliczyński 2007* uzyskano 52,4% względem wartości wyjściowej. We wszystkich przypadkach redukcja była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).
- ❖ W przypadku badań prezentujących dane w jednostce [krotności ULN] lub [SDS] największa procentowa zmiana stężenia IGF-1 obserwowana była również w długoterminowym (powyżej 5 lat) badaniu *Bianchi 2013* (-74,7%), a najmniejsza w subpopulacji pacjentów z częściową normalizacją stężenia IGF-1 z badania *GPOS (Berg 2010)* wskazującą na redukcję o 30%.

Normalizacja /zmiana stężenia IGF-1 w surowicy

Objętość gruczolaka przysadki

- ❖ Wzrost objętości guza zaobserwowano u niewielkiego odsetka chorych (<10%) otrzymujących leczenie PEG. Wśród czynników zwiększających ryzyko wzrostu objętości guza wskazywano na: brak wcześniejszej radioterapii oraz krótszy czas trwania wcześniejszej terapii SSA.
- ❖ W badaniu ACROSTUDY (*Freda 2015*) po 24 msc okresie obserwacji i dłuższym u 1,8% odnotowano potwierdzony wzrost rozmiaru guza, u 0,37% chorych wzrost lub redukcję guza, z kolei u 2,4% pts zmniejszenie objętości guza.
- ❖ W okresie 5 letnim lub dłuższym (*Bianchi 2013*) u żadnego pacjenta nie odnotowano istotnego wzrostu guza u chorych poddanych terapii PEG.

Efektywność praktyczna (skuteczność i bezpieczeństwo)-wyniki

Jakość życia

- ❖ W badaniu *Zgliczyński 2007* u wszystkich 5 chorych podanie PEG prowadziło do poprawy klinicznej wyrażonej w zmniejszeniu dolegliwości bólowych ze strony układu kostno-stawowego, zmniejszeniu bólów głowy oraz zmniejszeniu obrzmienia tkanek miękkich (skala SSS). Trzech pacjentów otrzymujących PEG oceniało swoje samopoczucie w czasie leczenia jako „zdecydowaną poprawę”, a dwóch jako „poprawę”. Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia u pacjentów zdecydowanej poprawy samopoczucia w czasie 12 tyg. leczenia wynosi 13,08 (95% CI: 1,01; 170, 31) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PEG porównaniu do chorych kontynuujący leczenie SSA.
- ❖ Po 12 miesiącach (GPOS - *Sievers 2010*) terapii PEG istotną poprawę jakości życia w skali PASQ zaobserwowano w 3 podskalach: opuchlizna (kanek miękkich ( $p=0,0026$ ), parestezje ( $p=0,0003$ ) oraz osiągnięty stan zdrowia ( $p=0,0026$ ). Natomiast po zastosowanym okresie follow-up nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie względem wartości wyjściowych w ocenie podskali analizującej: ból głowy, pocenie się oraz ból stawów i zmęczenie.
- ❖ Znamienne statystycznie wyniki uzyskano dla całkowitego wyniku wg kwestionariusza PASQ ( $p=0,0023$ ).

Gospodarka węglowodanowa oraz przebieg cukrzycy/czynnik ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych

- Gospodarka węglowodanowa oraz przebieg cukrzycy
- ❖ W badaniu *Zgliczyński 2007*, odnotowano zmniejszenie średnio o 30% dawki Insuliny. Podobnie w badaniu *Marazuela 2009*, w subpopulacji pacjentów, którzy w czasie terapii PEG kontynuowali leczenie Insuliną odnotowano statystycznie istotne ( $p=0,008$ ) obniżenie średniej dawki Insuliny (spadek z 48 U do 21 U).
  - ❖ W badaniu *Zgliczyński 2007* poprawie uległy stężenia HbA1c. Pomimo wyraźnej tendencji do obniżenia, spadek ten nie osiągnął jednak założonego poziomu istotności statystycznej. W badaniach GPOS (*Berg 2010*) oraz *Marazuela 2009* również odnotowano redukcję stężenia HbA1c odpowiednio po 12 i 18 msc leczenia PEG wykazała znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji ( $p=0,02$  oraz  $p=0,001$ ).
  - ❖ Istotną poprawę kontroli cukrzycy zaobserwowano w odniesieniu do glikemii na czczo w badaniu *Zgliczyński 2007* oraz GPOS (tylko subpopulacja pacjentów, u których uzyskano normalizację IGF-1).
- Czynnik ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych
- ❖ W badaniu GPOS (*Berg 2010*) po 12 msc leczenia PEG odnotowano statystycznie istotny spadek SBP względem wartości wyjściowych zarówno w populacji ogółem ( $p=0,03$ ), jak i w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali normalizację IGF-1 ( $p=0,03$ ). Ponadto, po 12 msc PEG statystycznie lepsze wyniki SBP zaobserwowano w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali pełną, a nie tylko częściową normalizację IGF-1 ( $p=0,04$ ). Nie odnotowano natomiast statystycznie istotnych zmian względem wartości wyjściowych w ocenie rozkurczowego ciśnienia krwi.
  - ❖ W czasie zastosowanego leczenia PEG nie odnotowano znamiennych zmian w ocenie profilu lipidowego: cholesterolu całkowitego ( $p=0,51$ ), frakcji LDL ( $p=0,33$ ) oraz HDL ( $p=0,44$ ).
  - ❖ Wskaźnik ryzyka Framingham po zastosowanym leczeniu PEG uległ istotnemu obniżeniu ( $p=0,005$ ). 61,3% pacjentów w okresie wyjściowym wykazywało umiarkowane lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe. Po 12-msc terapii PEG odsetek ten uległ istotnemu obniżeniu do wartości 50% ( $p<0,001$ ). Odsetek u chorych z niskim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych z 38,7% w okresie wyjściowym, wzrósł do 50% po zastosowanej terapii ( $p<0,001$ ).

Efektywność praktyczna (skuteczność i bezpieczeństwo)-wyniki

Zgony, utrata  
pacjentów  
z badania

- ❖ W dwóch długoterminowych badaniach obserwacyjnych (max . 11 lat -*Freda 2015*) obserwowano bardzo niski odsetek zgonów u pacjentów otrzymujących PEG w monoterapii – od 3% w badaniu ACROSTUDY do 4% w badaniu *Marazuela 2011*. Żaden z odnotowanych zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem PEG. Średni ważony odsetek przypadków zgonów spośród obserwowanych pacjentów wyniósł 3% (95% CI: 2%; 5%).
- ❖ Odsetek utraty pacjentów z badania ogółem waha się od 4% (*Marazuela 2011*) do 26,2% (*Buhk 2010*). Przeprowadzona metaanaliza z badań *Marazuela 2009*, *Buhk 2010* oraz *Marazuela 2011* wykazała, że średni ważony odsetek utraty pacjentów ogółem wynosi 13% (95% CI: 3%; 29%).
- ❖ Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów w badaniu ACROSTUDY (długi okres obserwacji, duża liczebność próby) był niski i wynosił odpowiednio 5,5% oraz 3%. Średni ważony odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (*Basavilbaso 2010*, *Marazuela 2009*) wynosi 13% (95% CI: 6%; 22%). Z kolei średni ważony odsetek przerwania leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (*Basavilbaso 2010* i ACROSTUDY (*Freda 2015*)) wynosi 6% (95% CI: 4%; 8%).

Ciężkie  
zdarzenia  
niepożądane

- ❖ Średni ważony odsetek wystąpienia przypadków ciężkich działań niepożądanych wynosi 19% (95% CI: 16%; 22%). Badania przeprowadzone w krótkim (*Basavilbaso 2010* -6 mc) i długim (ACROSTUDY -5,4±2,7 lat; zakres 0-11 lat) okresie obserwacji wskazują na podobny odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych (17,9% - 18,7%).
- ❖ Odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAEs związane z leczeniem oraz SAEs będące powodem redukcji dawki był bardzo niski i wynosił odpowiednio 1,7% oraz 0,1%.



Efektywność praktyczna (skuteczność i bezpieczeństwo)-wyniki

Zdarzenia niepożądane, reakcje w miejscu iniekcji

Zdarzenia niepożądane ogółem i związane z zastosowanym leczeniem

- ❖ Autorzy polskiego badania *Zgliczyński 2007* wskazują, że w analizowanym okresie obserwacji nie zanotowano działań niepożądanych. Obliczone ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (objawy) pomiędzy PEG a grupą kontrolną wynosi 0,33 (95% CI: 0,05; 2,21) i nie wykazuje znamienności statystycznej.
- ❖ Średni ważony odsetek wystąpienia przypadków zdarzeń niepożądanych ogółem w (*Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, ACROSTUDY (Freda 2015), GPOS-Sievers 2010*) wynosi 42% (95% CI: 30%; 54%). Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oscylowała w przedziale od 25% (*Marazuela 2009*) do 58,1% (*GPOS-Sievers 2010*).
- ❖ Obliczony średni ważony odsetek wystąpienia przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (*Basavilbaso 2010, ACROSTUDY*) wynosi 15% (95% CI: 13%; 18%).

Reakcje w miejscu iniekcji

- ❖ Przeprowadzona metaanaliza dostępnych danych z 4 badań (*Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, ACROSTUDY, Bianchi 2013*) wykazała, że średni ważony odsetek wystąpienia przypadków reakcji w miejscu iniekcji wynosi 6% (95% CI: 2%; 11%).
- ❖ Największy odsetek wystąpienia u pacjentów reakcji w miejscu iniekcji obserwowano w badaniach *Basavilbaso 2010* (10,7%) oraz *Marazuela 2009* (9,1%). Przy czym w publikacji *Marazuela 2009* zaznaczono, że reakcje te były łagodne i nie wymagały dodatkowego leczenia, ponieważ ustępowały samoistnie.
- ❖ W polskim badaniu *Zgliczyński 2007* w czasie terapii PEG nie zanotowano istotnej nietolerancji miejscowej.

Efektywność praktyczna (skuteczność i bezpieczeństwo)-wyniki

Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, pozostałe zdarzenia niepożądane

Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

- ❖ Obliczony na podstawie danych z 5 badań (*ACROSTUDY*, *Basavilbaso 2010*, *Marazuela 2009*, *Bianchi 2013*, *GPOS-Sievers 2010*) średni ważony odsetek wystąpienia podwyższonych wartości enzymów wątrobowych wynosi 6% (95% CI: 2%; 13%).
- ❖ Podwyższone wartości enzymów wątrobowych odnotowano u niskiego odsetka pacjentów tj. od 0,7% (*ACROSTUDY-Freda 2015*) do 14,3% (*Bianchi 2013*).
- ❖ Należy podkreślić, że w badaniu *ACROSTUDY-Freda 2015* odsetki pacjentów z 3-krotnie podwyższonym poziomem aminotransferaz był stosunkowo niski, wynoszący 1,2%

Pozostałe zdarzenia niepożądane

- ❖ Pozostałe zdarzenia niepożądane analizowano w 3 badaniach (*ACROSTUDY* (publikacja *Freda 2015*, *Basavilbaso 2010*, *Marazuela 2009*).
- ❖ W badaniu *Basavilbaso 2010* (6 msc) odnotowano wystąpienie ostrej błonicy szpikowej (1 pt) oraz zespołu nerczycowynerczycowego (1 pt). Z kolei w badaniu *Marazuela 2009* u 2 pacjentów wystąpił ból głowy.
- ❖ Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu *ACROSTUDY* zaliczono zaburzenia żołądka i jelit (8,5%), zaburzenia naczyniowe (5,9%) oraz zaburzenia serca (6,3%). Mając na uwadze fakt, iż odsetki wystąpienia poszczególnych grup zdarzeń niepożądanych są niskie (nie przekraczające 10%).

## 12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Celem niniejszego rozdziału jest dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa pegwisomantu w postaci roztworu do wstrzykiwań w leczeniu chorych z akromegalią.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pegwisomantu opublikowanych na stronach Internetowych (aktualne na dzień 12 luty 2018 r.):

- EMA – *European Medicines Agency* [<http://www.ema.europa.eu>];
- URPLIPB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl>];
- FDA – *Food and Drug Administration* [<http://www.fda.gov>].

Natomiast opublikowane badania obserwacyjne (bez grupy kontrolnej), postmarketingowe (IV fazy) oceniające bezpieczeństwo PEG w postaci roztworu do wstrzykiwań w leczeniu chorych z akromegalią przedstawiono w rozdziale 11.2.

### 12.1. Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL)

Działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych lub raportowane spontanicznie, przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, oraz częstością występowania w następujących kategoriach:

- bardzo często: (>1/10);
- często: (≥1/100 do <1/10);
- niezbyt często: (≥1/1000 do <1/100);
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39 Działania niepożądane raportowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku Somavert® [15]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	małopłytkowość, leukopenia, leukocytoza, skaza krwotoczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	reakcje nadwrażliwości*
	Nieznana	reakcja anafilaktyczna*, reakcja anafilaktoidalna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipoglikemia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	hipertrójglicerydemia

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Często	niezwykłe sny
	Niezbyt często	napady paniki, krótkotrwała utrata pamięci, apatia, spiąkanie, zaburzenia snu, zwiększenie libido
	Nieznana	rozdrażnienie
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy
	Często	senność, drżenie, zawroty głowy, niedoczulica
	Niezbyt często	narkolepsja, migrena, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Często	bolesność gałki ocznej
	Niezbyt często	zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	choroba Ménière'a
Zaburzenia serca	Często	obrzęki obwodowe
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność
	Nieznana	kuroz krtani*
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	biegunka
	Często	wymioty, zaparcia, nudności, uczucie pełności w jamie brzusznej, niestrawność, wzdęcia
	Niezbyt często	guzki krwawnicze odbytu, hipersekrecja gruczołów ślinowych, suchość w jamie ustnej, zaburzenia ze strony zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby (m.in. zwiększenie transaminaz)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	nadmierne pocenie się, kontuzje, śwład*, wysypka
	Niezbyt często	obrzęk twarzy, sucha skóra, zwiększona skłonność do siniaków, poty nocne, rumień, pokrzywka*
	Nieznana	obrzęk naczynioruchowy*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból stawów
	Często	ból mięśni, zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	krwłomocz
	Niezbyt często	białkomocz, wielomocz, zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	odczyńnię miejscowe w miejscu wstrzyknięcia (w tym reakcja nadwrażliwości w miejscu wstrzyknięcia), krwaki i krwawienia w miejscu wstrzyknięcia, przerost tkanek w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: lipohipertrofia), zespół grypopodobny, zmęczenie, osłabienie, gorączka
	Niezbyt często	zmienione samopoczucie, zaburzenia gojenia, uczucie głodu

\*działanie niepożądane związane z reakcją nadwrażliwości

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



Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia, opisywanych jako ogniskowy rumień lub bolesność ustępowała samoistnie podczas dalszej terapii pegwisomantem, po zastosowaniu miejscowego leczenia objawowego. Obserwowano występowanie przerostu tkanek w miejscu wstrzyknięcia, w tym lipohipertrofię. U 16,9% pacjentów otrzymujących pegwisomant obserwowano pojawienie się niskich mian przeciwciał przeciwko hormonowi wzrostu. Znaczenie kliniczne pojawienia się tych przeciwciał nie zostało ustalone. Układowe reakcje nadwrażliwości w tym reakcje anafilaktyczne i (lub) rzekomoanafilaktoidalne, skurcz krtani, obrzęk naczynioruchowy, uogólnione reakcje skórne (wysypka, rumień, świąd, pokrzywka) były raportowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Część pacjentów wymagała hospitalizacji. Po ponownym podaniu produktu leczniczego, u żadnego z pacjentów objawy nie wystąpiły powtórnie.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Somavert® u dzieci w wieku od 0 do 17 lat. Nie ma dostępnych danych.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Modyfikacja dawki nie jest wymagana.

#### *Przedawkowanie*

Doświadczenie w zakresie przedawkowania pegwisomantu jest ograniczone. W jedynym zgłoszonym przypadku ostrego przedawkowania, kiedy podawano 80 mg produktu na dobę przez 7 dni, pacjent odczuwał nieznaczny wzrost zmęczenia i uczucie suchości w jamie ustnej. W tygodniu następującym po przerwaniu leczenia obserwowano następujące działania niepożądane: bezsenność, narastające zmęczenie, obrzęki obwodowe, drżenie i przyrost masy ciała. Dwa tygodnie po przerwaniu terapii obserwowano leukocytozę i umiarkowanie nasilone krwawienie w miejscu wkłucia i w miejscach wkłuć dożylnych. Objawy te zostały potraktowane jako prawdopodobnie związane ze stosowaniem pegwisomantu.

W przypadku przedawkowania, podawanie tego produktu należy przerwać, aż do momentu, kiedy stężenia IGF-I powrócą do normy lub nieco ponad poziom prawidłowego stężenia.

W tabeli poniżej zaprezentowano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu Somavert®.

Tabela 40 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu Somavert® [15]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
Guzy wydzielające hormon wzrostu	Guzy przysadki wydzielające hormon wzrostu mogą czasem rozrastać się wywołując ciężkie powikłania (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.
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.
Podwyższone wartości AIAT lub AspAT	Należy oznaczać stężenia aminotransferaz alaninowej (AIAT) i asparaginianowej (AspAT) w surowicy do 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.
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
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.

## 12.2. Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPLIPB

### 12.2.1. FDA

W wyniku przeszukania bazy danych *Food and Drug Administration* nie odnaleziono żadnych dotatkowych informacji (niż te ujęte w aktualnej ChPL dla wnioskowanego leku) na temat bezpieczeństwa stosowania pegwisomantu.

Należy zaznaczyć, iż aktualne druki informacyjne wnioskowanego leku zawierają dane dotyczące możliwości wystąpienia przerostu tkanek w miejscu wstrzyknięcia, w tym lipohipertrofii, jak również informacje dla pacjentów dotyczące wyboru miejsca wstrzyknięcia oraz konieczności jego zmiany przy kolejnej iniekcji. ChPL wskazują również na możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznych i (lub) rzekomoanafilaktoidalnych, skurczu krtani, obrzęku naczynioruchowego, uogólnionych reakcji skórnych (wysypka, rumień, świąd, pokrzywka) raportowanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (część pacjentów wymagała hospitalizacji). [52]

### 12.2.1. EMA

W wyniku przeszukiwania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących zastosowania stosowania pegwisomantu w postaci roztworu do wstrzykiwań u pacjentów z akromegalią.

### 12.2.2. URPLiPB

W wyniku przeszukiwania strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLiPB) nie znaleziono żadnych nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania pegwisomantu w postaci roztworu do wstrzykiwań u pacjentów z akromegalią.

## 13. Ograniczenia

- ❖ Do analizy skuteczności pegwisomantu włączono jedno badanie RCT (*Trainer 2000*), którego rezultaty poparte są wynikami badań obserwacyjnych (m.in. rejestr ACROSTUDY, GPOS), co w świetle analizowanej jednostki chorobowej jaką jest akromegalia (choroba rzadka) jest jak najbardziej wystarczające. Ponadto, należy podkreślić, iż biorąc pod uwagę ograniczoną liczebność pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (choroba rzadka) możliwość przeprowadzenia kilku dużych badań RCT jest ograniczona. W związku z tym należy uznać, iż ilość przedstawionych badań jest adekwatna do rzadkości wskazania.

Zarówno w przypadku badań (*Trainer 2000*, jak i *van der Lely 2001*) nie sprecyzowano, czy włączani pacjenci byli oporni na wcześniejsze leczenie (m.in. SSA). W związku z czym w powyższej analizie przedstawiono również wyniki dla subpopulacji pacjentów z badania *Trainer 2000* czyli pacjentów z niekontrolowaną akromegalią pomimo wcześniejszego leczenia (tj. zabieg chirurgiczny i/lub radioterapia i/lub terapia SSA).

[REDACTED]

Ponadto, do analizy klinicznej zostały włączone badania obserwacyjne (*GPOS*, *ACROSTUDY*, *Basavilbaso 2010*, *Marazuela 2009*, *Marazuela 2011*, *Buhk 2010*, *Bianchi 2013*, *Zgliczyński 2007*), które cechują się wysoką wiarygodnością zewnętrzną. Populacje zawarte w ww. badaniach ściśle spełniają kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego oraz są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

- ❖ Badanie *Trainer 2000* otrzymało ocenę 4/5 w skali Jadad, świadcząca o wysokiej wiarygodności – jakość badania została obniżona wyłącznie z powodu braku opisu zastosowanej metody randomizacji. Ponadto, przeprowadzona analiza wiarygodności wg *Cochrane Handbook* wskazuje, na niskie ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek błędu. Jedynym źródłem potencjalnego błędu był brak informacji o utajeniu kodu alokacji.
- ❖ Najważniejszym punktem końcowym opisanym w odnalezionych badaniach była normalizacja stężenia IGF-1/poziom stężenia IGF-1



w surowicy, który jest parametrem laboratoryjnym, więc należy do zastępczych punktów końcowych. Stężenie IGF-1 w surowicy jest jednym z głównych parametrów do oceny odpowiedzi na leczenie oraz oceny aktywności choroby stosowanych w badaniach klinicznych jak i w rutynowej praktyce klinicznej. Wykazano, iż stanowi on punkt końcowy, który w istotny sposób wpływa na śmiertelność w akromegalii. Pacjenci z akromegalią, którzy osłabnęli normalizację IGF-1 cechowali się śmiertelnością na poziomie bardzo zbliżonym do SMR w populacji ogólnej. [32] Ponadto, normalizacja stężenia IGF-1 surowicy przyczynia się do polepszenia jakości życia oraz zmniejszenia powikłań u pacjentów z akromegalią (szczegółowe informacje zawarto w dokumencie APD) [45].

- ❖ W badaniu obserwacyjnym *Zgliczyński 2007* grupę kontrolną stanowili chorzy kontynuujący leczenie analogami somatostatyny, przy czym charakteryzowało się ono małą liczebnością obserwowanej populacji (n=10). Należy jednak zaznaczyć, że przeprowadzone zostało w polskich warunkach.
- ❖ We wszystkich włączonych badaniach do niniejszej analizy pegwisomant podawano w formie podskórnych zastrzyków. Tylko w badaniach *Trainer 2000* oraz *Zgliczyński 2007* lek ten stosowano w ustalonych wcześniej dawkach. W pozostałych badaniach dawka była dopasowywana indywidualnie na podstawie zmian stężenia IGF-1 w surowicy.

## 14. Dyskusja

Celem opracowania była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pegwisomantu (*Somavert*<sup>®</sup>) w porównaniu z technologią o skuteczności placebo (tj. kontynuacja leczenia analogami somatostatyny) w leczeniu 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 IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

Wybrana populacja jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym dla preparatu *Somavert*<sup>®</sup>. Lek ten miałby być finansowany w ramach programu lekowego. [53]

Dostępne dane (wytyczne kliniczne, opinia analityków AOTMiT) wskazują, że w Polsce u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (po operacji lub radioterapii oraz niepowodzeniu SSA) stosuje się kontynuację dotychczasowego, leczenia za pomocą analogów somatostatyny (pomimo, iż wcześniej nie wykazały one skuteczności).

A zatem komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być kontynuacja leczenia SSA z wykorzystaniem okreotydu 30 mg lub lanreotydu 120 mg (opcje refundowane w Polsce). Wytyczne AOTMiT wskazują natomiast, że komparatorem uwzględnionym w analizach może być tzw. technologia o skuteczności placebo.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badania RCT (H2H) bezpośrednio porównującego pegwisomant z SSA we wnioskowanej populacji.

Biorąc pod uwagę, iż kontynuacja leczenia SSA (pomimo, ich wcześniejszej nieskuteczności w normalizacji poziomu IGF-1) jest technologią o skuteczności placebo (szczegółowe dane zawarto w APD) uwzględnienie w analizie klinicznej jako komparatora placebo jest założeniem prawidłowym (konserwatywnym).

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [31], wytycznych AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [55]

Do analizy włączono badania RCT, które według klasyfikacji doniesień naukowych zgodnej z AOTMiT charakteryzują się najwyższym poziomem wiarygodności (typ II A, czyli poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją). Ponadto, ze względu na rzadki charakter choroby włączano

również dowody 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.”[1]

W celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa uwzględniono dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLIPB i FDA.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie RCT podwójnie zaślepięte przeprowadzone w schemacie grup równoległych (*Trainer 2000*), w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania trzech różnych dawek pegwisomantu (10, 15 oraz 20 mg, podawanych raz dziennie, w porównaniu z grupą kontrolną (placebo) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tyg. Do analizy efektywności eksperymentalnej została włączona również publikacja *Van der Lely 2001* stanowiąca fazę *extension* do badania *Trainer 2000*.

Do analizy włączono również 8 badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia (*GPOS, ACROSTUDY, Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, Marazuela 2011, Buhk 2010, Bianchi 2013, Zgliczyński 2007*), które pozwoliły także na ocenę efektywności praktycznej zastosowania pegwisomantu u chorych z akromegalią.

Wszystkie odnalezione dowody naukowe oceniały skuteczność i bezpieczeństwo pegwisomantu podawanego w monoterapii u ponad 1900 pacjentów z akromegalią, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie (tj. zabieg chirurgiczny i/lub radioterapia i/lub terapia SSA) w długim okresie obserwacji wynoszącym aż do 11 lat terapii (zakres maksymalny z badania *ACROSTUDY*).

W związku z powyższym można stwierdzić, że wszystkie włączone do analizy głównej badania stanowią wiarygodne próby kliniczne przeprowadzone na licznej populacji (w stosunku do rzadkości choroby) oceniające skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo pegwisomantu w długim okresie obserwacji. Ponadto, populacja w analizowanych badaniach ściśle spełnia kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym PEG powinien być podawany w zakresie zalecanych dawek. 10 mg we wstrzyknięciu podskórnym z możliwością rozszerzenia do maksymalnie 30 mg na raz dobę na podstawie stężenia IGF-1. (początkowa dawka nasycająca 80 mg). Zastosowane w badaniach średnie

dawki PEG były podobne i mieściły się w zakresie dawek zalecanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Somavert®. Tylko w badaniach *Trainer 2000* oraz *Zgliczyński 2007* lek ten stosowano w ustalonych wcześniej dawkach. W pozostałych badaniach dawka była dopasowywana indywidualnie na podstawie zmian stężenia IGF-1 w surowicy. We wszystkich włączonych badaniach do niniejszej analizy pegwisomant podawano w formie podskórnych zastrzyków. Biorąc pod uwagę powyższe informacje można stwierdzić, iż dawkowanie PEG jest zgodne z ChPL dla produktu Somavert®.

Do wyboru odpowiednich punktów końcowych posłużono się opiniami ekspertów medycznych, polskimi i zagranicznymi wytycznymi klinicznymi, przeglądami systematycznymi, a także wynikami badań, które zostały włączone do analizy.

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 [65]. Nieleczona akromegalia powoduje skrócenie oczekiwanej długości życia o średnio 10 lat. Ryzyko wcześniejszej śmiertelności u chorego na czynną (nie kontrolowaną) akromegalią zwiększa się ponad dwukrotnie. Kontrolowanie akromegalii wiąże się z normalizacją stężenia GH oraz IGF-1. Z kolei normalizacja/obniżenie poziomu IGF-1 skutkuje przywróceniem oczekiwanej długości życia u chorych. Dowodem wpływu normalizacji IGF-1 i GH są wyniki metaanalizy przeprowadzonej w 2008 roku. Wykazano, że pacjenci z akromegalią, którzy osiągnęli normalizację IGF-1 cechowali się śmiertelnością na poziomie bardzo zbliżonym do SMR w populacji ogólnej. W badaniu *Trepp 2005* [69] wykazano również, że pacjenci, u których doprowadzono do kontroli akromegalii (tj. parametrów biochemicznych) znacznie lepiej ocenili jakość życia (skala AcroQoL).

Przeprowadzona analiza wykazała, iż stosowanie PEG w monoterapii u pacjentów nieskutecznie leczonych (tj. zabieg chirurgiczny i/lub radioterapia i/lub terapia SSA) doprowadziło do istotnego zmniejszenia stężenia IGF-1 już po tygodniu leczenia (*Zgliczyński 2007*). We wszystkich włączonych do analizy badaniach wykazano istotne zmniejszenie stężenia IGF-1 w surowicy względem wartości wyjściowych (niezależnie od okresu obserwacji). Należy podkreślić, że pegwisomant spowodował istotną statystycznie redukcję stężenia IGF-1 w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą wyłącznie oktreotyd LAR czyli technologię o skuteczności placebo (*Zgliczyński 2007*) lub placebo (*Trainer 2000*).



Należy również podkreślić, iż w RCT (*Trainer 2000*) wykazano dla wszystkich analizowanych dawek PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) istotność statystyczną jak i kliniczną wyniku dla punktu końcowego jakim jest normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy.

Wysoki odsetek pacjentów z normalizacją IGF-1 w surowicy uzyskiwano zarówno w badaniach eksperymentalnych jak i obserwacyjnych. W randomizowanym badaniu klinicznym *Trainer 2000* częstość występowania normalizacji stężenia IGF-1 w dawce zmiennej PEG była wysoka i wynosiła 64% dla oceny w 12 tyg. oraz 75% dla oceny podczas jakiegokolwiek wizyty. Wysoki odsetek chorych uzyskujących normalizację IGF-1 utrzymywał się w czasie – w przypadku fazy dodatkowej badania stwierdzono normalizację u 97% pacjentów, po roku lub dłużej od rozpoczęcia leczenia pegwisomantem (*van der Lely 2001*). [REDACTED]

[REDACTED] Na podstawie danych z badań bez randomizacji można stwierdzić, że odsetek osób z normalizacją stężenia IGF-1 w surowicy po 3 miesiącach leczenia wynosił 45,0%, wzrastając w dalszym okresie leczenia, osłagając po 6 miesiącach terapii PEG wartości od 54,4% do 58,8%. Po 12 miesiącach leczenia normalizację uzyskało od 61,4% do 67,7% pacjentów, a po 18 miesiącach terapii odsetek normalizacji wzrósł do 84%. Z kolei po co najmniej 5 latach leczenia normalizację IGF-1 osłagnięto u 72,6% - 80% pacjentów. Z kolei po 6 i 7 latach odsetek pacjentów, którzy uzyskali normalizację był również wysoki i wynosił odpowiednio: 67,2% i 70,8%.

Istotnym jest fakt, iż leczenie PEG przynosi istotne korzyści, które utrzymują się przez cały okres leczenia.

W badaniach dla PEG w monoterapii włączonych do analizy efektywności eksperymentalnej jak i praktycznej oceniono jakość życia w 2 badaniach obserwacyjnych (*Zgliczyński 2007* oraz *GPOS z publikacji Sievers 2010*) oraz w 1 RCT (*Trainer 2000*). Ocena jakości życia pacjenta została przedstawiona w perspektywie stopnia nasilenia objawów akromegalii za pomocą kwestionariusza SSS (ang. *Sign and Symptoms Scores*) oraz kwestionariusza PASQ (ang. *Patient Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire*). Wykazano iż PEG podawany w monoterapii istotnie poprawia jakość życia pacjentów zarówno w krótkim okresie obserwacji (12 tyg. *Zgliczyński 2007*, *Trainer 2000*) jak i długim okresie obserwacji (12 msc *GPOS-Sievers 2010*).

Pegwisomant, będący pochodną hormonu wzrostu, blokuje receptor GH, prowadząc do zahamowania produkcji białek zależnych od GH i zniesienia biologicznych efektów jego nadmiaru. Leczenie nie wpływa jednak na wydzielanie GH. Pegwisomant nie wpływa na wielkość guza przysadki, więc w czasie leczenia konieczna jest kontrola jego objętości za pomocą MRI. Nie

stwierdzono jednak istotnych zmian objętości guza zarówno w grupie leczonej (trzy dawki leku), jak i w grupie placebo badania RCT (*Trainer 2000*). W przypadku badań obserwacyjnych także nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w wielkości guza w długoterminowej obserwacji.

W przeprowadzonej analizie stwierdzono również korzystny wpływ leczenia PEG na poziom glikowanej hemoglobiny, co jest niezwykle istotne w przypadku chorych na cukrzycę (wskazuje na długoterminową kontrolę glikemii). Pegwisomant może powodować zwiększoną aktywność aminotransferaz wykazywaną w testach czynności wątroby. Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że długoterminowa monoterapia pegwisomantem nie jest związana z ryzykiem wystąpienia niewydolności wątroby.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że pegwisomant okazał się bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem. W badaniu RCT (*Trainer 2000*) włączonym do niniejszej analizy nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami stosującymi każdą z trzech dawek leku, a placebo. Korzystny profil bezpieczeństwa potwierdzono również w długoterminowych badaniach obserwacyjnych.

Przedstawione dowody naukowe dot. skuteczności praktycznej świadczą, że oceniany produkt leczniczy (*Somavert®*) cechuje się zbliżoną skutecznością leczenia, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań klinicznych RCT.

W zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym dotyczącym pegwisomantu (*Moore 2009/Connock 2007*) włączonym do niniejszego opracowania, autorzy wnioskuje, że lek ten jest wysoce skuteczny w normowaniu poziomu IGF-1 u osób z akromegalią, nasilenie objawów chorobowych zmniejsza się, ale brak jest długoterminowych dowodów potwierdzających skuteczność leku w zmniejszaniu nasilenia objawów chorobowych, poprawie jakości życia oraz bezpieczeństwa. Należy zwrócić uwagę, iż większość z włączonych w niniejszym raporcie prób klinicznych była opublikowana po 2007 roku, dlatego nie zostały odnalezione w powyższym przeglądzie systematycznym. Zidentyfikowane dowody naukowe po 2007 roku analizują skuteczność i bezpieczeństwo w długim okresie obserwacji (około 10 lat) i są przeprowadzone na dużej populacji (m.in. ACROSTUDY - *Freda 2015, Strasburger 2018*).

Podobną, wysoką skuteczność ocenianej interwencji w leczeniu akromegalii raportowano w innych randomizowanych badaniach klinicznych, wyłączonych z niniejszego raportu z uwagi na niespełnienie predefiniowanych kryteriów PICOS.

W randomizowanym badaniu *Trainer 2009b* [67] (wykluczone ze względu na nieadekwatną populację) w którym jedno z ramion stanowiła grupa pacjentów otrzymująca PEG w monoterapii uzyskano zbliżone wyniki jak w badaniach włączonych do niniejszego opracowania. Populację otrzymującą PEG stanowili pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie SSA. Po 40 tyg. okresie obserwacji normalizację IGF-1 w surowicy uzyskano u 14/25

(56%). Ponadto, nastąpiło znamienne zmniejszenie opuchlizny kończyn u pacjentów z akromegalią względem wartości wyjściowych. Jakość życia mierzona wg kwestionariusza ACROQoL w 40 tyg. uległa poprawie o średnio 3,4 punktu (SD: 10,12). Ponadto, objawy nasilenia akromegalii również uległy istotnej poprawie względem wartości wyjściowych o 3,2 punktu (95% CI: -6,0; -0,4). W trakcie leczenia PEG odnotowano znaczną poprawę parametrów wyrównania cukrzycy. W 40 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej poziom glukozy na czczo oraz poziom hemoglobiny glikowanej uległ istotnemu klinicznie zmniejszeniu: [-0,8 (0,63) mmol/l; 95% CI: -1,16; -0,53] oraz [-40%(0,49) 95% CI: -0,62; -0,18%].

Z kolei w publikacji *Negggers 2008* [43], która nie została włączona do niniejszej analizy ze względu na nieadekwatną populację analizowano jakość życia po podaniu PEG u chorych z kontrolowaną akromegalią po terapii SSA. 20 chorych, przydzielono naprzemiennie do grupy PEG lub placebo. Oceniane interwencje podawano przez 2 kolejne 16 tyg. okresy leczenia (4 tyg. wash-out). Dodanie PEG do SSA skutkowało istotną poprawą jakości życia wg kwestionariusza AcroQoL dla ogólnego wyniku ( $p=0,008$ ) oraz dla podskali dotyczącej pytań dla sprawności fizycznej ( $p=0,002$ ). Dodanie PEG również znacząco poprawiło jakość życia wyrażone w skali PASQ ( $P < 0,038$ ) i Jak i dla podskal dotyczących: potliwości ( $p=0,024$ ), obrzęku tkanek miękkich ( $p= 0,036$ ) i ogólnego stanu zdrowia ( $p=0,035$ ).

Pegwisomant stanowi lek o udowodnionej skuteczności klinicznej w długim okresie obserwacji (około 10 lat). Potwierdzeniem tego są liczne badania obserwacyjne przeprowadzone na dużej populacji. Stanowiska eksperckie (na podstawie raportu AOTM z 2011 [62]) dot. leczenia akromegalii za pomocą pegwisomantu również wskazują, iż lek jest wysoce skuteczny w akromegalii, i powinien znaleźć zastosowanie w leczeniu przypadków opornych na podawanie SSA – to jest takich, w których nie uzyskano obniżenia stężenia IGF-1. Ponadto, pegwisomant jest wymieniany w polskich i światowych wytycznych klinicznych jako rekomendowana opcja terapeutyczna w leczeniu akromegalii.

*Somavert*<sup>®</sup> jest obecnie jedynym produktem rekomendowanym przez wytyczne kliniczne, który można zaoferować pacjentom z akromegalią odporną na wszystkie dostępne terapie. Refundacja dla produktu *Somavert*<sup>®</sup> pozwoli na uzyskanie dostępu do skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej pacjentom z akromegalią.

## 15. Wnioski końcowe

- ❖ Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności eksperymentalnej dla pegwisomantu w leczeniu pacjentów z aktywną akromegalią leczenia dowiedziono, że PEG wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w porównaniu z PL w osignięciu normalizacji stężenia IGF-1 oraz zmniejszeniu stężenia IGF-1 (dla wszystkich analizowanych dawek: 10 mg, 15 mg i 20 mg).

- ❖ Wysoką normalizację IGF-1 w surowicy osiagnęto również w fazie dodatkowej badania *Trainer 2000*, gdzie w czasie leczenia PEG przez 12 msc lub w dłuższym okresie obserwacji aż 97% pacjentów uzyskało normalizację stężenia IGF-1.
- ❖ Nie stwierdzono istotnych zmian w objętości guza w grupie PEG jak i w grupie kontrolnej (PL) po 12 tyg. oraz w fazie *extension* (po 18 msc).
- ❖ Jakość życia również uległa znaczącej poprawie już po 12 tyg. terapii. W porównaniu z grupą kontrolną, odnotowano znamienne statystycznie różnice w całkowitym wyniku w skali SSSA oraz podskali dotyczącej zmęczenia dla każdej dawki pegwisomantu.
- ❖ Wykazano korzystny wpływ leczenia PEG na gospodarkę węglowodanową (*Van der Lely 2001*).
- ❖ Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że pegwisomant okazał się bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem. W badaniu RCT (*Trainer 2000*) włączonym do niniejszej analizy nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami stosującymi każdą z trzech dawek leku, a placebo.

Podsumowując, PEG wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w porównaniu do PL oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w leczeniu aktywnej akromegalii u pacjentów u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.



- ❖ Odnaleziono 8 badań o charakterze obserwacyjnym (*Basavilbaso 2010, Buhk 2009, Bianchi 2013, Marazuela 2009, Marazuela 2011, Zgliczyński 2007* oraz rejstr *ACROSTUDY (Freda 2015)* i *GPOS (Berg 2010, Sievers 2010)* bezpośrednio oceniające skuteczność praktyczną PEG w leczeniu pacjentów z akromegalią po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (w tym nieskutecznie leczonych analogami somatostatyny).
- ❖ Wyniki pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wysoką skuteczność zastosowanej terapii. Po co najmniej 5 latach leczenia normalizację IGF-1 osiągnięto u 72,6% - 80% pacjentów. Zmiana stężenia IGF-1 również uległa istotnemu zmniejszeniu względem wartości wyjściowych. Znamienne wyniki uzyskano nawet po 5 latach terapii (*Bianchi 2013*).
- ❖ W przypadku badań obserwacyjnych także nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w wielkości guza w długoterminowej obserwacji. Odsetki pacjentów, u których zaobserwowano wzrost objętości guza dotyczy niewielkiego odsetka chorych (<10%) otrzymujących leczenie PEG.
- ❖ Poprawę jakości życia wyrażoną za pomocą kwestionariusza PASQ odnotowano w długim okresie obserwacji 12 msc (*GPOS; Sievers 2010*).
- ❖ W badaniach obserwacyjnych potwierdzono, iż terapia PEG istotnie poprawia przebieg zaburzeń gospodarki węglowodanowej.
- ❖ Zastosowanie rocznej terapii pegwisolantem wpływa na istotną poprawę czynników ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych określoną na podstawie wskaźnika ryzyka Framingham, pozwalający na 10-letnią ocenę ryzyka wieńcowego.
- ❖ Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych potwierdziła, iż PEG jest bezpiecznym preparatem w leczeniu akromegalii. W dwóch długoterminowych badaniach obserwowano bardzo niski odsetek zgonów u pacjentów otrzymujących PEG w monoterapii. Żaden z odnotowanych zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem PEG. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAEs związane z leczeniem oraz SAEs będące powodem redukcji dawki był również bardzo niski, a podwyższone wartości enzymów wątrobowych odnotowano u niskiego odsetka pacjentów.

Podsumowując, analiza skuteczności praktycznej na podstawie badań obserwacyjnych wykazała, że PEG jest wysoce skuteczną terapią w leczeniu akromegalii u chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie. Przedstawione dowody naukowe świadczą, że oceniany produkt leczniczy (*Somavert®*) cechuje się zbliżoną skutecznością leczenia, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań klinicznych RCT. Profil bezpieczeństwa PEG w badaniach obserwacyjnych jest zbliżony z bezpieczeństwem przedstawionym w analizie efektywności eksperymentalnej.

## 16. Załączniki

### 16.1. Kwestionariusze wykorzystane w analizie klinicznej

Tabela 41 Kwestionariusz SSSA, PASQ [43, 54, 66]

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"> <li>• opuchlizna tkanek miękkich,</li> <li>• bóle stawów,</li> <li>• bóle głowy,</li> <li>• nadmierna potliwość,</li> <li>• zmęczenie.</li> </ul> <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"> <li>• ból głowy,</li> <li>• nadmierna potliwość,</li> <li>• ból stawów,</li> <li>• ogólne zmęczenie,</li> <li>• opuchlizna tkanek miękkich oraz odrętwienie,</li> <li>• mrowienie kończyn.</li> </ul> <p>Maksymalny wynik uzyskany na podstawie 6 pytań wynosi 48 punktów i wskazuje ciężkie objawy choroby. Zmniejszenie wyniku wskazuje poprawę jakości życia.</p>

## 16.2. Charakterystyki badań włączonych do analizy

W ramach charakterystyk przedstawiono dane dla ramion badań, które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 42 ACROSTUDY [25]

ACROSTUDY (Freda 2015)		
Wieloośrodkowe, międzynarodowe (14 krajów, 373 ośrodki), otwarte, postmarketingowe badanie (rejestr ACROSTUDY) oceniające długoterminową efektywność leczenia pegwisomantu stosowanego w monoterapii u pacjentów z akromegalią.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pacjenci powyżej 18 r.ż.;</li> <li>2) Pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę PEG stosowaną w monoterapii (w okresie follow-up do 5 lat);</li> <li>3) Pacjenci, którzy zrezygnowali z leczenia SSA lub agonistami dopaminy w momencie rozpoczęcia stosowania PEG.</li> </ol>		
Kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pacjenci stosujący analogi somatostatyny i/lub agonistów dopaminy w połączeniu z pegwisomantem;</li> <li>2) Pacjenci bez zdłagnozowanej akromegalii; [van der Lely 2012]&amp;</li> <li>3) Pacjenci biorący udział w innych badaniach klinicznych oceniających inne leki na akromegalię;</li> <li>4) Pacjenci wymagający chirurgicznej dekompresji w obrębie nowotworu (m.in. skrzyżowanie nerwów wzrokowych) lub u których powinno zastosować się inne leczenie ze względu na utratę wzroku, porażenie nerwu czaszkowego lub nadciśnienia wewnątrzczaszkowego [van der Lely 2012]&amp;</li> </ol>		
Populacja	Pegwisomant	
Liczebność grup, N	710	
Mężczyźni/kobiety, n (%)	348 (49)/362 (51)	
Rasa, %	Kaukaska	93,2
	Czarna	0,8
	Orientalna	0,3
	Latynoamerykańska	0,1
	Azjatycka	0,7
	Inna	2,3
Średni wiek pacjenta w momencie rozpoznania akromegalii, (SD)	42 (13)	
Średni wiek przyjęcia 1 dawki PEG, (SD)	50,9 (13,5)	
Wcześniejsza terapia, n (%)	Zabieg chirurgiczny oraz terapia farmakologiczna	333 (46,9)
	Zabieg chirurgiczny oraz terapia farmakologiczna oraz radioterapia	183 (25,8)
	Ogółem	611 (87,2)
	SSA	452 (63,6)
	Terapia farmakologiczna^	240 (33,8)
	SSA oraz agonści dopaminy	19 (2,6)
	Agonści dopaminy	37 (5,2)
Choroby współistniejące, n (%)	Bez wcześniejszego leczenia	613 (86,3)
	Ogółem	239 (33,0)
	Metaboliczne/endokrynologiczne	341 (55,6)
	Sercowo-naczyniowe	20 (3,3)
	Mózgowo-naczyniowe	170 (27,7)
	Oddechowe	216 (35,2)
	Mięśniowo-szkieletowe	278 (45,4)
Nowotwory	85 (13,9)	
Wątrobowe/pęcherzyk żółciowy		

ACROSTUDY (Freda 2015)	
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	PEG podawany w monoterapii. Średnia dawka PEG po 5 latach: 17,2 mg/dzień mg u pacjentów z normalnym mianem IGF-1; 19,8 mg/dzień u pacjentów z podwyższonym poziomem IGF-1; 94,8% pts otrzymywało PEG w dawce dziennej.
Średni okres obserwacji latach, (SD), [zakres]	5,4 ( 2,7), [0-11 lat] Data odcięcia danych: 4 grudzień 2012 r.
METODYKA (ocena wiarygodności)	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IV C
Stan upublicznienia	<i>Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N et al. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. Endocr Pract. 2015 Mar;21(3):264-74.</i>
Zaprojektowane celem wykazania	Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa PEG w monoterapii.
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Normalizacja stężenia poziomu IGF-1
Randomizacja	ND
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaślepienia	ND
Analiza wyników	Pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę PEG (Freda 2015). Analiza ITT nie zachowana w ocenie skuteczności klinicznej zachowana w analizie bezpieczeństwa.
Analiza statystyczna	Dane zostały przeanalizowane w sposób opisowy (Freda 2015).
Utrata z badania	<i>Freda 2015:</i> 22/710 (3,0%) utracono z badania z powodu zgonu, 39 pts (5,5%) zrezygnowało z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 8/8
Sponsor badania	Pfizer
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Normalizacja poziomu IGF-1, ocena wielkości guza przysadki za pomocą obrazowania MRI, wyniki testów czynności wątroby, bezpieczeństwo.
Wyniki	<b>Skuteczność:</b> Po 6 msc leczenia normalizację IGF-1 osiągnięto u 55% pacjentów. U 10 z 542 pacjentów (1,8%) odnotowano potwierdzony wzrost rozmiaru guza, u 2 (0,37%) wzrost lub redukcję rozmiaru guza, a u 13 (2,4%) zmniejszenie wielkości guza. U 30 pacjentów (4,5%) zaobserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą. Podwyższone wartości enzymów wątrobowych odnotowano u niskiego odsetka pacjentów tj. od 0,7%. <b>Bezpieczeństwo:</b> Obserwowano bardzo niski odsetek zgonów u pacjentów otrzymujących PEG w monoterapii – 3%. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAEs związane z leczeniem oraz SAEs będące powodem



ACROSTUDY (Freda 2015)

redukcji dawki był bardzo niski i wynosił odpowiednio 1,7% oraz 0,1%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu zaliczono zaburzenia żołądka i jelit (8,5%), zaburzenia naczyniowe (5,9%) oraz zaburzenia serca (6,3%).

^w publikacji Brue 2009 opisującej metodykę do rejestru ACROSTUDY zamieszczono informacje, iż głównym powodem przejścia na PEG było niepowodzenie leczenia SSA i/lub agonistami dopaminy (>50% pts) lub nietolerancja wcześniejszej terapii farmakologicznej (10%-15%); &publikacja wykluczona ze względu na nieadekwatną interwencję (PEG podawany w skojarzeniu)

Tabela 43 ACROSTUDY [64]

ACROSTUDY (Strasburger 2018)

Wieloośrodkowe, międzynarodowe otwarte, postmarketingowe badanie (rejestr ACROSTUDY) oceniające długoterminową efektywność leczenia pegwisomantu stosowanego w monoterapii jak i w skojarzeniu u pacjentów z akromegalią. Badanie o charakterze retrospektywnym (data odcięcia wyników: 17 listopad 2014 r.).

Kryteria włączenia

- 1) Wszyscy pacjenci włączeni do rejestru ACROSTUDY do 17 listopada 2014 r. zostali retrospektywnie sklasyfikowani do trzech grup: 1) PEG+SSA, 2) PEG+DA, 3) PEG.

Kryteria wykluczenia

- 1) Pacjenci otrzymujący inne kombinacje leków (na przykład stosowanie PEG z krótko działającym oktreotydem);
- 2) Pacjenci, którzy zmienili leczenie tylko na SSA lub DA po rozpoczęciu podawania PEG;
- 3) Pacjenci bez zdiagnozowanej akromegalii; [van der Lely 2012]&
- 4) Pacjenci wymagający chirurgicznej dekompresji w obrębie nowotworu (m.in. skrzyżowanie nerwów wzrokowych) lub u których powinno zastosować się inne leczenie ze względu na utratę wzroku, porażenie nerwu czaszkowego lub nadciśnienia wewnątrzczaszkowego [van der Lely 2012]&

Populacja*		Pegwisomant
Liczebność grup, N		1128
Mężczyźni/kobiety, n (%)		564 (50)/564 (50)
Średni wiek w latach, (zakres)		50 (27-73)
Średnia waga ciała w kg, (zakres)		87 (61-125)
Średnie BMI, kg/m <sup>2</sup> , (zakres)		29 (22-40)
Średni czas od momentu diagnozy choroby, (zakres)		4,3 (0,5-26)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Zabieg chirurgiczny bez radioterapii	606 (53,7)
	Zabieg chirurgiczny oraz radioterapia	297 (26,3)
	Radioterapia bez zabiegu chirurgicznego	27 (2,4)
	Brak wcześniejszego zabiegu chirurgicznego i radioterapii	198 (17,6)
	SSA, bez DA	581 (51,5)
Terapia farmakologiczna^	SSA +DA	277 (24,6)
	DA	38 (3,4)
	Bez wcześniejszego leczenia	232 (20,6)
	Cukrzyca	339 (30)
Choroby współistniejące, n (%)	Nadciśnienie	619 (54,9)
	Bezdech senny	215 (19,1)

ACROSTUDY (Strasburger 2018)	
DA-agoniści dopaminy; SSA-analogi somatostatyny; *do 17 listopada 2014 r. łączna liczba pacjentów uczestniczących w rejestrze ACROSTUDY wynosiła: 2043.	
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	1) PEG podawany w monoterapii. Średnia dawka początkowa 12,3 (SD: 8,2). W 7 roku: 18,1 (SD: 9,2). Całkowita ekspozycja na leczenie PEG; 3578 lata.
Średni okres obserwacji latach, (SD), [zakres]	2) PEG+SSA (ramię nie stanowiące przedmiotu oceny niniejszego raportu). 3) PEG+DA (ramię nie stanowiące przedmiotu oceny niniejszego raportu). Data odcięcia danych: 17 listopada 2014 r. (7 lat)
METODYKA (ocena wiarygodności)	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IV C
Stan upublicznienia	Strasburger CJ, Mattsson AF, Wilton P, Aydın F, Hey-Hadavi J, Biller BMK. Increasing Frequency of Combination Medical Therapy in the Treatment of Acromegaly with the GH Receptor Antagonist Pegvisomant. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2018 Jan 25. pii: EJE-17-0996.
Zaprojektowane celem wykazania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PEG w monoterapii oraz w skojarzeniu.
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Niesprecyzowano
Randomizacja	ND
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaśleplenie	ND
Analiza wyników	Analiza ITT nie zachowana w ocenie skuteczności klinicznej. Okresy leczenia dla każdego pacjenta zostały szczegółowo określone: od rozpoczęcia terapii PEG do ostatniej znanej daty leczenia w rejestrze ACROSTUDY. Okresy ekspozycji zostały sklasyfikowane w oparciu o trzy główne sposoby leczenia: 1) PEG+SSA, 2) PEG+DA, 3) PEG w monoterapii. Dodatkowo analizowano grupy: 4) brak dawki PEG (tj. brak ekspozycji na PEG, SSA lub DA) i 5) inne (tj. ekspozycja wyłącznie na SSA w monoterapii lub DA w monoterapii, SSA+DA). Całkowita liczba lat ekspozycji na leczenie została określona jako suma lat leczenia skojarzonego kiedy dawka wynosiła > 0 dla danego leku (SSA, DA, PEG).
Analiza statystyczna	Nie analizowano
Utrata z badania	Skala NICE: 6/8
Ocena wiarygodności	Brak dotacji
Sponsor badania	Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy, rozmiar guza, zdarzenia/działania niepożądane, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, reakcja w miejscu iniekcji, zdarzenia niepożądane związane z cukrzycą, analiza przyczyn przejścia na terapię skojarzoną.
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<b>Skuteczność:</b> Co najmniej po 4 latach leczenia PEG w monoterapii normalizację IGF osiągnęło
Wyniki	

ACROSTUDY (Strasburger 2018)	
	u 65,2% chorych. Po 6 i 7 latach stosowania PEG w monoterapii odsetek pacjentów, którzy uzyskali normalizację był również wysoki i wynosił odpowiednio: 67,2% i 70,8%

\*w publikacji Bruz 2009 opisującej metodykę do rejestru ACROSTUDY zamieszczono informacje, iż głównym powodem przejścia na PEG było niepowodzenie leczenia SSA i/lub agonistami dopaminy (>50% pts) lub nietolerancja wcześniejszej terapii farmakologicznej (10%-15%)

Tabela 44 GPOS [3]

GPOS (Berg 2010)	
Retrospektywne, wieloośrodkowe (30 ośrodków) badanie kohortowe, z grupą kontrolną wybraną z populacji ogólnej oceniające czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z akromegalią, kalkulacja współczynnika ryzyka Framinghama, oraz ocena efektu normalizacji IGF, w porównaniu do kontroli z populacji ogólnej.	
Kryteria włączenia**	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pacjenci w wieku od 45 do 74 lat z aktywną akromegalią z podwyższonym poziomem IGF-1,</li> <li>2) Pacjenci z całkowitą oceną czynników ryzyka na początku badania,</li> <li>3) Pacjenci z brakiem klinicznych dowodów na obecność choroby niedokrwiennej serca</li> </ol>	
Kryteria wyłączenia	
Nie podano	
<b>POPULACJA</b>	<b>Pegwisolant</b>
Łączność grup, N*	133
Mężczyźni, n	65 (48,9)
Średni czas trwania choroby, (SD)	15,1 (7,8)
Średni poziom IGF-1, (SD)	1,74 (0,72) x GGN
Średni wiek pacjentów w latach, zakres	45-74
Dodatkowe informacje: wcześniejsze leczenie: 55% pts doświadczyło przynajmniej 1 interwencji chirurgicznej po której podawano SSA, u 20% pts przynajmniej 1 zabieg chirurgiczny, a następnie radioterapię i terapię farmakologiczną oraz 10% chorych przeszło przynajmniej 2 zabiegów chirurgicznych, a następnie radioterapię i terapię farmakologiczną 1% pts przeszło 2 zabiegów chirurgicznych, a następnie radioterapię i terapię farmakologiczną, 3% pts przeszło 3 zabiegów chirurgicznych i terapię farmakologiczną i 5% pts terapię farmakologiczną.	
<b>INTERWENCJA</b>	
Schemat leczenia	Średnia dawka PEG w 12 msc 16,8 (SD: 6,7 mg/d)
Średni okres obserwacji latach, (SD), [zakres]	12 msc (data odłączenia danych: 15 lipiec 2007 r.)
<b>METODYKA (ocena wliwygodności)</b>	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IV C
Stan upublicznienia	Berg C, Petersenn S, Lehner 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. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2010 Aug;95(8):3648-56.
Zaprojektowane celem wykazania	Ocena czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z akromegalią.
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Normalizacja stężenia poziomu IGF-1, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

GPOS (Berg 2010)	
Randomizacja	ND
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaślepienie	ND
Analiza statystyczna	Wartości IGF-1 przedstawione jako średnia, (SD)
Analiza wyników	Wyniki przedstawiono na populację pacjentów, u których uzyskano dane dla 12 msc okresu obserwacji (62 pts)
Utrata z badania	Nie podano
Ocena wiarygodności	7/9 gwiazdek w skali NOS: Dobór pacjentów: ** Czynniki zakłócające: ** Ekspozycja: ***
Sponsor badania	Pfizer
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Normalizacja poziomu IGF, wywiad w kierunku czynników ryzyka, pomiary laboratoryjne, określenie statusu takich chorób jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, a także pomiar cholesterolu, oraz wyznaczenie wskaźnika FRS.
Wyniki	<u>Skuteczność:</u> Po 12 miesiącach terapii pegwisomantem, istotnemu statystycznie zmniejszeniu w grupie chorych uległy ciśnienie skurczowe (p = 0,04), hemoglobina glikowana (p = 0,02), a także wskaźnik FRS (p = 0,005). Normalizacja IGF-1 nastąpiła u 67,7% pacjentów. U tych pacjentów, stężenie glukozy oraz ciśnienie krwi było istotnie niższe niż u częściowo kontrolowanych pacjentów.

\*pacjenci z badania GPOS, grupę kontrolną stanowiło 665 pacjentów z populacji ogólnej, którzy dobrani byli pod względem pici oraz wieku z trwającego aktualnie badania HNR (Helinz Nixdor Recall); \*\* w publikacji Scheiber 2007 zamieszczona informacja, iż spośród 89,1% pts przyjmujących SSA (oktreotyld), aż 83,9% nie uzyskało normalizacji IGF-1 i nietolerowało wcześniejszego leczenia SSA; & publikacja wykluczona ze względu na nieadekwatną interwencję (PEG podawany w skojarzeniu)

Tabela 45 GPOS [60]

GPOS (Slevers 2010)	
Wieloośrodkowe, badanie retrospektywne oceniające objawy choroby oraz subiektywne odczucia stanu zdrowia (jakość życia) pacjentów z akromegalią, którzy stosowali leczenie PEG.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Chęć udziału w badaniu;</li> <li>2) Planowania terapii PEG z powodu niewystarczającej kontroli choroby, a także kompletny zestaw wyników dla kwestionariusza PASQ (przed i po 12 msc stosowania PEG);</li> <li>3) Włączano wyłącznie pacjentów, którzy nie brali udziału w innych badaniach klinicznych z zastosowaniem innych interwencji niż PEG.</li> </ol>	
Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Brak zgody lub niemożność wzięcia udziału w badaniu, udział w innym badaniu klinicznym,</li> <li>2) Alergia na PEG;</li> <li>3) Ciąża.</li> </ol>	
POPULACJA	Pegwisomant
Liczebność grup, N*	131
Mężczyźni/kobiety, n	65/66
Średni czas trwania choroby, (SD)	13,8 (10,4)
Średni wiek pacjentów w latach	51,9 (14)



GPOS (Sievers 2010)

Dodatkowe informacje: spadek IGF-1 po 12 msc terapii PEG: 209,9 (229,2) µg/ml. W publikacji Sievers 2010 uwzględniono pacjentów z bazy danych GPOS, w której znajdowało się 311 pacjentów (dane z września 2008 roku)

INTERWENCJA

Schemat leczenia	PEG. Średnia dawka PEG: 16,5 mg (SD:8,7)
Średni okres obserwacji latach, (SD), [zakres]	12 msc
<b>METODYKA (ocena wiarygodności)</b>	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IV C
Stan upublicznienia	Sievers C, Brübach K, Saller Bet al.; German Pegvisomant Investigators. Change of symptoms and perceived health in acromegalic patients on pegvisomant therapy: a retrospective cohort study within the German Pegvisomant Observational Study (GPOS). Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Jul;73(1):89-94.
Zaprojektowane celem wykazania	Ocena objawów choroby oraz subiektywne odczucia stanu zdrowia (jakość życia) pacjentów z akromegalią, którzy stosowali leczenie PEG.
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Zmiana w subiektywnie ocenianej jakości życia, oceniana za pomocą wyniku kwestionariusza PASQ.
Randomizacja	ND
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaślepienie	ND
Analiza statystyczna	Różnice w porządkowych punktach końcowych oceniano za pomocą testu X <sup>2</sup> lub testu Fishera, różnice pomiędzy grupami analizowane za pomocą testu Kruskal-Wallis. W celu oszacowania korelacji pomiędzy wynikiem kwestionariusza PASQ, a poziomem IGF-1 posłużono się współczynnikiem korelacji Spearmana.
Analiza wyników	W ocenie jakości życia analiza ITT zachowana.
Utrata z badania	Nie podano
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 6/8
Sponsor badania	Nie podano
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Jakość życia w skali PASQ, czynniki wpływające na zmianę poziomu IGF-1, zmiana stężenia IGF-1, działania/zdarzenia niepożądane.
Wyniki	Nadmierna potliwość, opuchlizna tkanek miękkich oraz osiągnięty stan zdrowia uległy istotnej poprawie po 12 msc leczenia PEG. Natomiast nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie względem wartości wyjściowych w ocenie podskali analizującej: ból głowy, pocenie się oraz ból stawów i zmęczenie. Ponadto, istotność statystyczną względem wartości wyjściowych uzyskano w punktacji ogólnej określającej całkowity wynik wg kwestionariusza PASQ (p=0.0023).

Tabela 46 *Trainer 2000* [66]

Trainer 2000					
Wieloośrodkowe, badanie z randomizacją, grupami równoległymi, kontrolą placebo, z podwójnym zaślepieniem ( <i>double-blind</i> ) którego celem była ocena efektywności eksperymentalnej 3 dawek PEG (10/15/20 mg) w porównaniu z placebo (PL) u pacjentów z akromegalią.					
Kryteria włączenia					
1) Pacjenci z klinicznie potwierdzoną akromegalią (objawy, obecność gruczolaka w badaniach obrazowych, podwyższone stężenie IGF-1), którzy po drugiej wizycie skryningowej** charakteryzowali się stężeniem IGF-1 w surowicy przynajmniej 1,3 razy wyższym niż górna granica normy, dopasowanej pod względem wieku;					
2) Pacjenci po odstawieniu długodziałających SSA i agonistów dopaminy;					
3) Pisemna zgoda na udział w badaniu.					
Kryteria wykluczenia					
1) Przyjmowanie długo działających analogów somatostatyny w ciągu 12 tygodni poprzedzających fazę skryningową badania.					
POPULACJA	PEG 10 mg/dzień	PEG 15 mg/dzień	PEG 20 mg/dzień	Grupa kontrolna	
Populacja ogółem^^					
Liczebność grup, N	26	26	28	32	
Średni wiek latami, (SD)	47 (12)	46 (15)	48 (13)	50 (15)	
Mężczyźni/Kobiety, n (%)*	15/11 (57,8)/(42,3)	14/12 (53,8)/(46,2)	15/13 (53,6)/(46,4)	19/13 (59,4)/(40,6)	
Średni czas trwania choroby, (SD)	8 (7)	8 (7)	8 (7)	8 (8)	
Średnie stężenia IGF-1 w ng/ml, (SD)	627 (251)	649 (293)	732 (205)	607 (288)	
Średnie stężenie GH w surowicy ng/ml (SD)	7,8 (10,5)	11,5 (23,1)	8,1 (10,6)	8,7 (20,1)	
Średnie BMI, (SD)	31,2 (6,2)	31,9 (5,7)	30,2 (5,8)	30,6 (4,6)	
Średnia waga ciała w kg, (SD)	93,1 (19,6)	93,4 (18,2)	92,1 (21,9)	90,3 (24,2)	
Wcześniejsza terapia, n (%)	Zabieg chirurgiczny	22 (85)	22 (85)	23 (82)	26 (81)
	Radjoterapia standardowa^	11 (42)	14 (54)	15 (54)	17 (53)
	Radjoterapia (nóż gamma)	0	3 (12)	1 (4)	3 (9)
	Analogi somatostatyny	15 (58)	21 (81)	21 (75)	24 (75)
	Agoniści dopaminy	15 (58)	9 (35)	14 (50)	17 (53)

Trainer 2000

^^Dodatkowe informacje: Spośród 112 pacjentów włączonych do badania, 93 zostało poddanych zabiegowi chirurgicznemu przysadki mózgowej, z czego 57 leczono konwencjonalną radioterapią, 6 pacjentów zostało poddanych radioterapii bez zabiegu chirurgicznego, 9 pts otrzymało tylko leczenie farmakologiczne, 4 pacjentów nie otrzymało żadnego wcześniejszego leczenia.

INTERWENCJA

Schemat leczenia	PEG	PEG w dawce 10, 15 lub 20 mg. (pozostałe substancje: 1,36 mg glicyny, 36 mg mannitolu, 1,04 mg dwuzasadowego bezwodnego fosforanu sodu, oraz 0,36 mg Jednozasadowego fosforanu sodu). Preparat był podawany w postaci zawiesiny wykonanej w 1 ml płynu do iniekcji, podskórnie, raz dziennie.
	Grupa kontrolna	Placebo złożone z takich samych składników jak Interwencja, z wyjątkiem PEG, podawane w ten sam sposób (technologia o skuteczności placebo)
Dodatkowe informacje: Podczas pierwszej wizyty pacjenci otrzymali dawkę nasycającą PEG (80 mg), zgodnie z zaleceniem przedstawionym w ChPL. Pacjenci z grupy placebo otrzymali bolusową dawkę nie zawierającą PEG.		
Okres leczenia w tyg.	12 tyg.	
METODYKA (ocena wiarygodności)		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	II A	
Stan upublicznienia	Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. <i>N Engl J Med.</i> 2000 Apr 20;342(16):1171-7.	
Liczba ośrodków	Najprawdopodobniej wieloośrodkowe ze względu na stratyfikację wykorzystaną w analizie (brak danych odnośnie liczby ośrodków). Autorzy badania w zakresie analizowanego porównania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej.	
Zaprojektowane celem wykazania	<u>Ocena analityków</u> ; hipoteza wyższości (superiority) PEG nad PL.	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Procentowa zmiana w stężeniu IGF-1 od wartości wyjściowej.	
Randomizacja	Tak. Nie podano opisu randomizacji. Podano natomiast informację, że randomizację wykonano wykorzystując stratyfikację ze względu na stężenie IGF-1 w surowicy, mierzone podczas drugiej wizyty skryningowej.	
Ukrycie kodu randomizacji	Nie podano	
Zaślepienie	Tak. Chorzy oraz lekarze nie byli świadomi przepisanej interwencji. Jedyną osobą znającą przyporządkowanie do konkretnego leczenia był statystyk przygotowujący proces randomizacji.	
Wielkość próby	Nie podano	
Analiza statystyczna	W przypadku analizy głównego punktu końcowego, wykorzystano model statystyczny uwzględniający leczenie oraz ośrodek badania, a także zmienne towarzyszące: wyjściowa wartość stężenia IGF-1 oraz GH w surowicy, wartość IGF-1 na początku badania, pięć oraz wyjściowa masa ciała. W przypadku pomiaru w 2, 4 oraz 8 tygodniu badania, porównanie to wykonano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel, ze stratyfikacją na ośrodek badania.	
Analiza wyników	Analiza ITT: nie zachowana w ocenie skuteczności klinicznej (w analizie skuteczności klinicznej nie uwzględniono jednego pacjenta (grupa placebo), który został usunięty z badania po 5 dniach (rozrost guza uciskający na skrzyżowanie wzrokowe), natomiast został on uwzględniony w analizie bezpieczeństwa.	
Utrata z badania	Analiza ITT zachowana w ocenie bezpieczeństwa 4 pacjentów utracono z badania. (2 pts z grupy PL, 2 pts z grupy PEG 15 mg).	
Ocena wiarygodności	JADAD	4/5 (nie podano opisu randomizacji)

Trainer 2000	
<p style="text-align: center;"><i>Cochrane Collaboration</i></p> <p style="text-align: center;">Sponsor badania</p> <p style="text-align: center;">Parametry podlegające ocenie w badaniu</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niskie ryzyko wystąpienia błędu selekcji (niejasne przypadku utajenia reguły alokacji);</li> <li>• Niskie ryzyko wystąpienia błędu utraty;</li> <li>• Niskie ryzyko wystąpienia innych błędów;</li> <li>• Niskie ryzyko wystąpienia błędu raportowania;</li> <li>• Niskie ryzyko błędu detekcji;</li> <li>• Niskie ryzyko błędu raportowania</li> </ul> <p><i>Sensus Drug Development</i></p> <p>Normalizacja stężenia IGF-1 po 12 tyg. terapii PEG, stężenie GH w surowicy, miano przeciwciał przeciwko hormonowi wzrostu zmiana stężenia IGF-1 w surowicy objętość guza, jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza SSSA, zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich, ocena bezpieczeństwa.</p> <p>Dodatkowe punkty końcowe: stężenie wolnego IGF-1, stężenie IGFBP-3.</p> <p><u>Skuteczność:</u> PEG wykazał wyższą skuteczność kliniczną w porównaniu z PL w osiągnięciu normalizacji stężenia IGF-1 oraz zmniejszeniu stężenia IGF-1 (dla wszystkich analizowanych dawek; 10 mg, 15 mg i 20 mg). Wyniki uzyskane w wyodrębnionej podgrupie pacjentów (niepowodzenie wcześniejszego leczenia) były spójne z wynikami obserwowanymi dla całej badanej populacji. Nie stwierdzono istotnych zmian w objętości guza w grupie PEG jak i w grupie kontrolnej (PL) po 12 tyg. Jakość życia również uległa znaczącej poprawie już po 12 tyg. terapii. W porównaniu z grupą kontrolną, odnotowano znamienne statystycznie różnice w całkowitym wyniku w skali SSSA oraz podskali dotyczącej zmęczenia dla każdej dawki pegwisomantu.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że pegwisomant okazał się bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem. W badaniu RCT (<i>Trainer 2000</i>) włączonym do niniejszej analizy nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami stosującymi każdą z trzech dawek leku, a placebo.</p>
<p style="text-align: center;">Wyniki</p>	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^napromienianie wiązką protonową; \*\*2 wizyty szpitalowe w których oceniano możliwość uczestnictwa pacjentów w badaniu. Przy pierwszej wizycie chorzy przerywali dotychczasową terapię, następnie, po przynajmniej 2 tygodniowym okresie wash-out w przypadku SSA, z kolei dla agonistów dopaminy okres wash-out wynosił 5 tygodni, pacjenci byli ponownie oceniani na drugiej wizycie, gdzie byli ostatecznie kwalifikowani do udziału w badaniu na podstawie stężenia IGF-1. & materiały nieopublikowane udostępnione przez Firmę Zlecającą



Tabela 47 Van der Lely 2001 [74]

Van der Lely 2001						
Prospektywne badanie typu <i>open-label</i> stanowiące fazę <i>extension</i> badania <i>Trainer 2000</i> oraz innego badania klinicznego o akronimie <i>SEN-3613A</i> . Badanie oceniało długoterminową (18 msc) skuteczność i bezpieczeństwo PEG.						
Kryteria włączenia						
j.w. ( <i>Trainer 2000</i> ) oraz przyjęcie przynajmniej 1 dawki dziennej PEG w ciągu 18 msc						
Kryteria wykluczenia						
j.w. ( <i>Trainer 2000</i> )						
POPULACJA	Ogółem	Dawka dzienna PEG				
		Ogółem	Kohorta I (6 msc)	Kohorta II (12 msc)	Kohorta III (18 msc)	
Liczebność grup, N	160	152	131	90	39	
Średni wiek latami, (SD)	46 (14)	46 (14)	46 (14)	44 (13)	42 (13)	
Mężczyźni/Kobiety, n (%)*	94/66 (59)/(41)	87/65 (57)/(43)	75/56 (57)/(43)	47/43 (52)/(48)	18/21 (46)/(54)	
Średni czas trwania choroby, (SD)	8 (8)	8 (8)	8 (8)	8 (7)	8 (8)	
Średnie stężenie IGF-1 w µg/ml, (SD)	762 (330)	755 (327)	760 (306)	806 (297)	847 (321)	
Średnie stężenie GH w surowicy µg/ml (SD)	10,2 (16,0)	10,4 (16,3)	10,9 (17,0)	13,2 (19,7)	19,2 (27,0)	
Średnia waga ciała w kg, (SD)	94 (21)	94 (21)	94 (21)	93 (20)	19,2 (27,0)	
Wcześniejsza terapia, n (%)	Zabieg chirurgiczny	134 (84)	130 (86)	111 (85)	82 (91)	35 (90)
	Radioterapie	94 (59)	89 (56)	78 (60)	57 (63)	26 (67)
	Analogi somatostatyny	117 (73)	112 (74)	67 (51)	74 (82)	33 (85)
	Agonści dopaminy	76 (48)	73 (48)	67 (51)	48 (53)	19 (48)
<b>INTERWENCJA</b>						
Schemat leczenia	PEG	PEG podawany w dziennej dawce. Dzielne dawkowanie PEG w obu protokołach rozpoczęto od 10 mg/dzień i było zwiększane lub zmniejszane w zależności od potrzeby w dawce 5 mg/dzień, aż do osiągnięcia normalnego stężenia IGF-1 surowicy lub max. dawka 40 mg/dzień. Średnia dawka PEG dla 6, 12 i 18 msc wynosiła odpowiednio: 14,7 (SD:0,4) mg/dzień, 18,0 (SD:0,7) mg/dzień, 19,6 (SD:1,4) mg/dzień.				
Okres obserwacji		6, 12, 18 msc (średni czas terapii PEG: 425 dni)				
<b>METODYKA (ocena wliarygodności)</b>						
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	II D					
Stan upublicznienia	<i>van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. Lancet. 2001 Nov 24;358(9295):1754-9.</i>					
Liczba ośrodków	Nie podano. Najprawdopodobniej wieloośrodkowe					
Zaprojektowane celem wykazania	Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa PEG					
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Średnie stężenie IGF-1 w surowicy					
Randomizacja	ND					
Ukrycie kodu randomizacji	ND					
Zaślepienie	ND					
Wielkość próby	ND					

Van der Lely 2001	
Analiza statystyczna	Wzrost IGF-1, hormonu wzrostu (GH), insuliny, glukozy i dane dotyczące stężenia glikowanej hemoglobiny zostały zbadane przy użyciu testu Shapiro-Wilks. Do oceny różnicy zmiany w stosunku do wartości wyjściowych zastosowano test Wilcoxon.
Analiza wyników	Analiza ITT nie zachowana w analizie skuteczności klinicznej wyniki przedstawiono na 152 pts, z analizy wykluczone 3 osoby ze względu na to, że otrzymały tylko jedną dawkę PEG, a 5 otrzymało tylko dawkę tygodniową (30-80 mg tyg.). Analiza ITT zachowana w ocenie bezpieczeństwa.
Utrata z badania	W programie uczestniczyło 167 pacjentów z akromegalią przy czym 7 z nich otrzymywało PL i nie zostali włączeni do dalszej analizy. Spośród 160 pacjentów, którzy stosowali PEG 30 z nich utracono z badania przedwcześnie (2 pts z powodu naruszenia protokołu badania, 9 pts z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 pts z powodu braku skuteczności z leczenia, 2 pts utracono w okresie follow-up i 12 pts wycofało zgodę).
Ocena wiarygodności	NICE: 7/8
Sponsor badania	Sensus Drug Development
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Stężenie GH w surowicy, normalizacja IGF-1 w surowicy, miano przeciwciał przeciwko hormonowi wzrostu, objętość guza, poziom insuliny i glukozy, ocena bezpieczeństwa.
Wyniki	<u>Skuteczność:</u> Wysoką normalizację IGF-1 w surowicy osiągnięto również w fazie dodatkowej badania <i>Trainer 2000</i> , gdzie w czasie leczenia PEG przez 12 msc lub w dłuższym okresie obserwacji aż 97% pacjentów uzyskało normalizację stężenia IGF-1. Nie stwierdzono istotnych zmian w objętości guza po zastosowaniu PEG po 18 msc terapii. Wykazano korzystny wpływ leczenia PEG na gospodarkę węglowodanową. <u>Bezpieczeństwo:</u> Długoterminowa ocena profilu bezpieczeństwa pegwisolantu wykazała że najczęstszymi odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia, ból głowy, objawy grypopochodne oraz ból. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były zgłaszane przez 18 pacjentów (11%) i na ogół miały charakter łagodny oraz nie wymagały dodatkowego leczenia.

Tabela 48 Zgliczyński 2007 [77]

Zgliczyński 2007		
Jednoośrodkowe (Polska), prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa pegwisomantu u chorych z czynną akromegalią po niedoszczętej operacji gruczolaka przysadki, nieskutecznie leczonych analogiem somatostatyny.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) pacjenci po niedoszczętej operacji gruczolaka przysadki, u których analog somatostatyny o przedłużonym działaniu niedostatecznie kontrolował przebieg choroby;</li> <li>2) utrzymujący się czynny proces akromegalii definiowany jako: brak hamowania GH poniżej 1 µg/l po doustnym podaniu 75 g glukozy (OGTT) oraz podwyższone stężenie IGF-1 względem normy dla płci i wieku;</li> <li>3) u pacjentów z potwierdzoną wcześniej cukrzycą nie wykonywano OGTT, a rozpoznanie oparto na wykazaniu podwyższonego średniego stężenia GH powyżej 2,5 µg/l uzyskanego z trzech kolejnych pomiarów;</li> <li>4) brak skuteczności leczenia analogiem somatostatyny o przedłużonym działaniu definiowany, jako brak obniżenia stężenia GH poniżej 2,5 µg/l oraz brak normalizacji IGF-1 względem normy dla płci i wieku po co najmniej 3-miesięcznym stosowaniu oktreotydu LAR w dawce 30 mg i.m. co 4 tygodnie;</li> <li>5) prawidłowe pole widzenia określane za pomocą parymetrii komputerowej;</li> <li>6) wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu.</li> </ol>		
Kryteria wykluczenia		
Nie spełnienie ww. określonych warunków uczestnictwa.		
POPULACJA (N=10)	Pegwisomant	Grupa kontrolna (OCTR-LAR)
Liczebność grup, N	5	5
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	38,1 (8,5)	
Średnie stężenie IGF-1 w surowicy ng/ml (SD)	1270 (229)	1382 (175)
Liczba i odsetki mężczyzn, n (%)	3 (60,0)	3 (60%)
Liczba i odsetki kobiet, n (%)	2 (40,0)	2 (40%)
Wcześniejsza terapia – zabieg chirurgiczny, n (%)	5 (100,0)	5 (100,0)
Nieprowadzenie leczenia analogami somatostatyny, n (%)	5 (100,0)	5 (100,0)
Brak wyjściowej oceny różnic pomiędzy grupami: grupa otrzymująca pegwisomant oraz grupa kontrolna nie różniły się pod względem płci, wieku, czasu trwania choroby, wielkości guza przysadki ani wyjściowego stężenia IGF-1.		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	<p>Interwencja: pegwisomant w dawce początkowej (nasycającej) 80 mg s.c., a następnie w stałej dawce 10 mg/dziennie s.c. przez 12 tygodni. Przez następne 8 tygodni pegwisomant łącznie z oktreotydem LAR 30 mg co 4 tygodnie i na koniec badania sam oktreotydem w niezmięnionej dawce (wyniki nie uwzględniono w analizie).</p> <p>Kontrola: Oktreotydem LAR (Sandostatyn LAR®, Novartis) w dawce 30 mg co 4 tygodnie przyjmowany przez cały okres leczenia.</p> <p>Pacjentów podczas pobytu w klinice przeszkolono z zasad przechowywania, przygotowania i podawania leku.</p>	
Kointerwencje	<p>Wszyscy pacjenci z powodu pooperacyjnej niedoczynności przysadki przyjmowali substytucyjne dawki hydrokortyzonu, L-tyroksyny, mężczyźni – testosteronu, a kobiety – estrogenów z progestagenami. Sześciu chorych z powodu zaburzeń gospodarki węglowodanowej leczonych było insulinną lub doustnymi preparatami hipoglikemizującymi. Leczenie cukrzycy modyfikowano na podstawie wykonywanych przez pacjentów i notowanych w dziennikach domowych pomiarów glikemii.</p>	
Okres leczenia uwzględniony w analizie	12 tygodni (okres leczenia PEG w monoterapii)	
Okres obserwacji	28 tygodni	

Zgliczyński 2007	
METODYKA (ocena wiarygodności)	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	III B
Stan upublicznienia	Zgliczyński W, Zdunowski P. Pevisomant – antagonistą receptora hormonu wzrostu w leczeniu akromegalii. <i>Endokrynologia Polska</i> 2007;58(5): 408-416.
Cel badania (hipoteza)	Ocena skuteczności pegwisomantu u chorych z akromegalią po niedoszczętej operacji gruczołka przysadki, leczonych nieskutecznie analogiem somatostatyny.
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy
Randomizacja	Nie
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy
Zaślepienie	Brak
Analiza wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: ITT (wszyscy pacjenci włączeni do badania)
Statystyka	Ocenę różnic pomiędzy grupami przeprowadzono z zastosowaniem analizy nieparametrycznej Kolmogorova-Smirnowa, a w obrębie grupy – Wilcoxon. Wyniki przedstawiono jako średnie $\pm$ odchylenie standardowe.
Utrata z badania	Wyniki przedstawiono na podstawie danych od wszystkich włączonych pacjentów.
Ocena wiarygodności	8/9 gwiazdek w skali NOS Dobór pacjentów: ***, Czynniki zakłócające: ** Ekspozycja: ***
Sponsor badania	Brak danych
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność leczenia oceniano na podstawie badania klinicznego oraz stężenia IGF-1, glukozy i hemoglobiny glikowanej (HbA <sub>1c</sub> ), poprawa kliniczna. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane.
Wyniki	<b>Skuteczność:</b> Pegwisomant już w pierwszym tygodniu leczenia spowodował u wszystkich szybki spadek stężenia IGF-1 - o średnio 40,5% (z 1270 $\pm$ 229 do 759 $\pm$ 223 ng/ml; p=0,04) w pierwszym tygodniu. Dalsze stosowanie pegwisomantu poprawiało jego skuteczność. Po 12 tyg. Stężenia IGF-1 były istotnie niższe w porównaniu z wartościami wyjściowymi, jak również w stosunku do grupy kontrolnej (604 vs 1270 ng/ml, p<0,02 oraz 604 vs 1330, p<0,02). W trakcie leczenia pegwisomantem zanotowano znaczną poprawę parametrów wyrównania cukrzycy: spadek glikemii na czczo, spadek stężenia HbA <sub>1c</sub> oraz zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę. <b>Bezpieczeństwo:</b> Nie zanotowano działań niepożądanych.



Tabela 49 *Basavilbaso 2010* [2]

<i>Basavilbaso 2010</i>	
Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (pierwszy rejestr argentyński) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa pegwisomantu w codziennej praktyce u pacjentów z akromegalią, którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej po zastosowaniu analogów somatostatyny lub nie tolerowali takiej terapii.	
Kryteria włączenia	
1) Pacjenci z akromegalią oporną na leczenie analogami somatostatyny tj. pacjenci, którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej po zastosowaniu analogów somatostatyny lub nie tolerowali takiej terapii.	
Kryteria wykluczenia	
Nie sprecyzowano.	
POPULACJA	Pegwisomant
Liczba i odsetki grup, N	28
Liczba i odsetki mężczyzn, n (%)	5 (17,9)
Liczba i odsetki kobiet, n (%)	23 (82,1)
Średni wiek pacjentów w momencie diagnozy choroby w latach (SD)	42 (12,6)
Średni czas trwania akromegalii w latach	7,15
Średnie stężenie IGF-1 w surowicy ng/ml (SD)	812,67 (341,64)
Wcześniejsza terapia - zabieg chirurgiczny, n (%)	23 (82,0)
Wcześniejsza terapia - radioterapia, n (%)	15 (53,6)
	Ogółem
	27 (96,4)
Wcześniejsza terapia - leczenie farmakologiczne, n (%)	• Agonści dopaminy
	• Okreotyd
	• Lanreotyd
	16 (59,0)
	25 (92,0)
	6 (22,2)
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	Interwencja: średnia początkowa dawka pegwisomantu wynosiła 9,6 ( $\pm 1,1$ ) mg/dzień. 26 osób otrzymywało 10 mg dziennie (u jednego zwiększono dawkę do 30 mg dziennie), 2 osoby zaczynały z dawką 10 mg co dwa dni (potem zwiększono do 10 mg dziennie). Brak grupy kontrolnej.
Kointerwencje	Brak danych
Okres leczenia uwzględniony w analizie	3, 6 msc
Okres obserwacji	6 msc (IGF-1) oraz do 36 msc (obrazowanie MRI w zakresie oceny rozmiaru guza)
METODYKA (ocena wiarygodności)	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IVC
Stan upublicznienia	<i>Garola Basavilbaso N, Gultelman M, Nagelberg A, Staldecker G, Carabelli A, Bruno O, Danilowitz K, Manavola M, Mallea Gil S, Ballarino C, Guelman R, Katz D, Fidalgo S, Leal R, Fideleff H, Servidio M, Bruera D, Librandi F, Chervin A, Vitale M, Basso A. Experience from the Argentine Pegvisomant Observational Study: Preliminary Data. Pituitary Today II: New Molecular, Physiological and Clinical Aspects. Front Horn Res. Ba-se, Karger 2010;38:42-49.</i>
Cel badania (hipoteza)	Ocena efektywności rzeczywistej pegwisomantu w leczeniu pacjentów z akromegalią, którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej po zastosowaniu analogów somatostatyny lub nie tolerowali takiej terapii.
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy po 3 i 6 miesiącach

Basavilbaso 2010	
Randomizacja	Nie
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy
Zaślepienie	Brak
Analiza wyników	Brak danych
Statystyka	Brak danych.
Utrata z badania	5 pacjentów z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (z czego u 3 pacjentów zostały one uznane za potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem).
Ocena wiarygodności	4/8 pkt.^ w skali NICE
Sponsor badania	Brak danych
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Zmiany poziomu IGF-1 w ciągu 3 i 6 miesięcy w porównaniu z początkowym pomiarem, normalizacja stężenia IGF-1, zmiana masy ciała, rozmiary guza, zdarzenia niepożądane (AEs, SAEs).
Wyniki	<p><b>Skuteczność:</b> W ciągu pierwszych 3 miesięcy masa ciała zmniejszyła się ze średniej 86,75 do 86,15 kg – różnica nieistotna statystycznie (<math>p=0,42</math>). Całkowity poziom IGF-1 zmniejszył się z 812,67 (<math>\pm 341,64</math>) <math>\mu\text{g/l}</math> do 492 (<math>\pm 220,97</math>) <math>\mu\text{g/l}</math> (po 3 miesiącach) i do 367,8 (<math>\pm 190,19</math>) <math>\mu\text{g/l}</math> (po 6 miesiącach). Początkowo u żadnego z pacjentów poziom IGF-1 nie był w normie, a odpowiednio po 3 i 6 miesiącach miarę IGF-1 unormowało się u 45% i 58,8% osób.</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> U 8 osób (29,6%) odnotowano działania niepożądane (Aes i SAEs) – niezależnie od tego czy były związane z leczeniem pegwisomantem czy nie. Do najczęstszych należały reakcje w miejscu infekcji oraz podniesiony poziom enzymów wątrobowych.</p>

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych: ^nie przyznano punktu za: brak prospektywnego charakteru badania, brak rekrutacji odbywającej się w sposób konsekwentny, jasno przedstawionych kryteriów w/wykl oraz brak przedstawienia wyników w podgrupach pacjentów

Tabela 50 *Buhk 2010* [11]

Buhk 2010	
Wieloośrodkowe (5 ośrodków w Niemczech), prospektywne, otwarte badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej dotyczące długotrwałej oceny wpływu leczenia pegwisomantem na objętość guza, u pacjentów z akromegalią. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni z niepowodzeniem analogami somatostatyny.	
Kryteria włączenia <sup>^</sup>	
1) Dorośli pacjenci z czynną, niekontrolowaną akromegalią, 2) Przed rozpoczęciem leczenia pegwisomantem lub nie później niż do 3 tyg. Po przyjęciu pierwszej dawki leku dodatni wyniki obrazowania MRI dot. obecności guza przysadki.	
Kryteria wykluczenia	
1) Równoczesne stosowanie innych niezarejestrowanych leków przeciw akromegalii lub mających wpływ na proliferację guza (tj. analogi somatostatyny, agoniści dopaminy); 2) ciąża, karmienie piersią, 3) alergia na pegwisomant lub jakikolwiek składnik preparatu Somavert <sup>®</sup> , 4) brak fizycznych lub psychicznych predyspozycji do wypełnienia warunków protokołu, 5) przeciwwskazania do obrazowania metodą MRI (m.in. klaustrofobia).	
POPULACJA	Pegwisomant
Liczebność grup, N	61
Liczba i odsetki mężczyzn, n (%)	28 (46,0)
Liczba i odsetki kobiet, n (%)	33 (54,0)
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)	52 (23-78)
Średnie stężenie IGF-1 w surowicy, krotność ULN (SD)	1,7 (1,1)
Średni czas trwania choroby w latach (zakres)	4,5 (0,5-38,9)
Wcześniejsza terapia - zabieg chirurgiczny, n (%)	53 (86,9)
Wcześniejsza terapia - radioterapia, n (%)	21 (34,4)
Wcześniejsze terapie - leczenie farmakologiczne, n (%)	61 (100,0)
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	Interwencje: PEG w dawce pomiędzy 5 mg a 30 mg dziennie podawany za pomocą iniekcji podskórnej (średnia dawka 10,2±0,9 mg/dziennie) Brak grupy kontrolnej.
Kointerwencje	Brak danych
Okres leczenia uwzględniony w analizie	24 miesiące
Okres obserwacji	6, 12, 24 miesiące
METODYKA (ocena wiarygodności)	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IVC
Stan upublicznienia	<i>Buhk J, Jung S, Psychogios MN, et al. Tumor Volume of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas during Treatment with Pegvisomant: A Prospective Multicenter Study. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(2): 552-558.</i>
Cel badania (hipoteza)	Ocena długotrwałego wpływu leczenia pegwisomantem na objętość guza (istotna zmiana objętości guza była definiowana jako wzrost powyżej 25% lub o co najmniej 0,5 cm <sup>3</sup> względem początkowej objętości).
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Zmiany w objętości guza po 24 msc względem pomiaru początkowego (MRI)
Randomizacja	Nie
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy
Zaślepienie	Ocena obrazu guza w 3D była wykonywana przez jednego zaślepionego obserwatora. Stosowana dawka pegwisomantu była znana tylko badaczowi.

Buhk 2010	
Analiza wyników	Wyniki przedstawiono na wszystkich pacjentów, u których przeprowadzono badania podczas m.in. 2 wizyt kontrolnych (ocena wyjściowa, po 6, 12, 18, 24 msc).
Statystyka	Ocenę różnic pomiędzy grupami przeprowadzono z zastosowaniem testu ANOVA z poziomem istotności statystycznej na poziomie $p < 0,05$ z 95% przedziałem ufności.
Utrata z badania	<u>16 pacjentów (26,2%)</u> : reoperacja bez zwiększenia objętości guza (2 pacjentów), wycofanie zgody (7 pacjentów), przerwanie leczenia (3 pacjentów).
Ocena wiarygodności	NICE: 8/8 pkt.
Sponsor badania	Pfizer
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Zmiany w objętości guza po 24 msc względem wartości początkowych (MRI), liczba pacjentów z istotnym wzrostem guza, ocena zmian objętości guza w poszczególnych punktach czasowych, zmiana stężenia IGF-1 w surowicy (krotności ULN).
Wyniki	<u>Skuteczność</u> : Istotne powiększenie objętości guza odnotowano u 3 pacjentów z 61 (4,9%) – u wszystkich w czasie pierwszego roku od włączenia, żaden z nich nie był wcześniej poddany radioterapii. Wszystkie oszacowania objętości odpowiadały klinicznym interpretacjom radiologicznym. Nie wykazano istotnej statystycznie zmiany objętości guza po 24 miesiącach leczenia (N = 45).

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*Wszyscy włączeni pacjenci byli rekrutowani z GPOS (German Pegylsomant Observational Study), ich dane zostały przetransferowane do międzynarodowej bazy danych ACROSTUDY. Informacje dotyczące każdego pacjenta uzyskiwano z tej bazy danych; ULN – górna granica zakresu normy



Tabela 51 *Bianchi 2013* [5]

Bianchi 2013	
Wieloośrodkowe (5 ośrodków we Włoszech, Rzymie), retrospektywne (od 1 marca 2005 do 1 grudnia 2010), badanie obserwacyjne z grupą kontrolną dotyczące długotrwałej oceny leczenia pegwisomantem w monoterapii lub w skojarzeniu z długodziałającymi analogami somatostatyny u pacjentów z akromegalią oporną na leczenie SSA.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Czynna akromegalia definiowana jako stężenie GH powyżej 1 ng/ml po doustnym podaniu 75 g glukozy (OGTT) oraz podwyższone stężenie IGF-1 względem normy dla płci i wieku;</li> <li>2) Leczenie analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu przez co najmniej 12 miesięcy w maksymalnej tolerowanej dawce (oktreotydem LAR w dawce 30 mg co 4 tygodnie lub lanreotydem w postaci autogel (ATG) w dawce 120 mg co 4 tygodnie);</li> <li>3) Oporność na leczenie SSA definiowane, jako wysokie stężenie IGF-1 w surowicy pomimo przyjmowania maksymalnej, tolerowanej dawki SSA przez co najmniej 1 rok (zgodnie z <i>Colao 2011</i>);</li> <li>4) Leczenie pegwisomantem w monoterapii lub w skojarzeniu z SSA przez co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>5) Informacje dotyczące okresu przed zastosowaniem PEG takie jak: współwystępowanie niedoczynności tarczycy, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, kardiomiopatii, bezdechu sennego, złamania kręgosłupa, występowanie woła (ang. <i>Goiter</i>) i raka okrężnicy.</li> </ol>	
Kryteria wykluczenia	
Nie spełnienie ww. określonych warunków uczestnictwa.	
POPULACJA (N=62 <sup>2</sup> )	Pegwisomant
Liczebność grup, N	35
Liczba i odsetki mężczyzn, n (%)	11 (31)
Liczba i odsetki kobiet, n (%)	24* (89*)
Średni wiek pacjentów w momencie diagnozy w latach (zakres)	39 (21-72)
Mediana wskaźnika BMI w kg/m <sup>2</sup> (zakres)	27 (20-42)
Średni czas trwania choroby w latach (zakres)	5 (2-20)
Średnie stężenie IGF-1 w surowicy µg/l (SD)	736 (258)
Średnie stężenie GH w surowicy µg/l (SD)	17,2 (19,7)
Wcześniejsza terapia - zabieg chirurgiczny, n (%)	33 (94,2)
Wcześniejsza terapia - radioterapia, n (%)	7 (20)
Wcześniejsze leczenie SSA, n (%)	35 (100)
Wcześniejsze leczenie agonistami dopaminy, n (%)	7 (20)
Hiperprolaktynemia, n (%)	6 (17,1)
	Nadciśnienie 15 (42,8)
	Cukrzyca 15 (42,8)
	Kardiomiopatia 12 (34,2)
Choroby współistniejące, n (%)	Bezdech senny 6 (17,1)
	Złamanie kręgosłupa 12 (34,2)
	Woła 12 (34,2)
	Rak okrężnicy 1 (2,8)
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	Interwencja: pegwisomant podawany za pomocą iniekcji podskórnej raz lub dwa razy dziennie (w zależności od dawki); nie zastosowano dawki nasycającej; dawka początkowa wynosiła 10 mg/dobę s.c. Dawkę dostosowano (± 5 mg/dzień) na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy po

<sup>2</sup> Colao A, Auricemma RS, Lombardi G, Pivonello R; Resistance to somatostatin analogs in acromegaly, *Endocrine Review* 2011, 32(2):247-271.

Bianchi 2013	
	miesiącu od rozpoczęcia leczenia i co każde dwa miesiące podczas 1 roku. Średnia dzienna dawka PEG: 16,8 mg ( $\pm 6,3$ ).
Kointerwencje	Brak danych
Okres leczenia uwzględniony w analizie	Mediana PEG w monoterapii; 51 msc (zakres: 15-72 msc)
Okres obserwacji	6 lat
METODYKA (ocena wiarygodności)	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIID
Stan upublicznienia	<i>Blanchi A, Valentini F, Iuorio R et al. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes. J Exp Clin Cancer Res. 2013 Jun 21; 32:40.</i>
Cel badania (hipoteza)	Długoterminowa ocena efektywności rzeczywistej PEG vs PEG+SSA w leczeniu akromegalii odpornej na SSA (ocena zasadności zastosowania danego leczenia i czynników na nią wpływających, ocena długoterminowych punktów końcowych, AEs, IGF-1).
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Niesprecyzowano
Randomizacja	Nie
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy
Zaślepienie	Nie dotyczy
Analiza wyników	Wyniki przedstawiono na wszystkich pacjentów włączonych do badania.
Statystyka	Ocenę różnic pomiędzy grupami przeprowadzono z zastosowaniem analizy nieparametrycznej Kolmogorova-Smirnowa, a w obrębie grupy – Wilcozona.
Utrata z badania	Brak danych
Ocena wiarygodności	6/9 gwiazdek w skali NOS: Dobór pacjentów: ** Czynniki zakłócające: * Ekspozycja: ***
Sponsor badania	Brak
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Zmiana stężenia IGF-1 w surowicy, normalizacja stężenia IGF-1, AEs związane z iniekcją, enzymy wątrobowe, wzrost guza, czynniki determinujące zastosowanie u pacjentów leczenia PEG w monoterapii lub w skojarzeniu
Wyniki	<b>Skuteczność:</b> 82,8% pacjentów z PEG w czasie trwania okresu <i>follow-up</i> uzyskało normalizację IGF-1, z czego na koniec okresu <i>follow-up</i> ten odsetek wynosił 80%. Wieloczynnikowa regresja wskazuje, że decyzja dotycząca zastosowania przez lekarzy PEG lub PEG+SSA ma istotny związek z obecnością guza w okresie wyjściowym ( $p=0,002$ ) oraz z odpowiedzią IGF-1 na wcześniejsze terapie ( $p=0,001$ ).
	<b>Bezpieczeństwo:</b> u jednego pacjenta wystąpiły AEs związane z miejscem iniekcji, a u 5 pts odnotowano podwyższenie enzymów wątrobowych. W grupie PEG nie odnotowano istotnego wzrostu gruczołaka szczytkowego.

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^W ramach charakterystyki przedstawiono jedynie dane tylko dla ramienia PEG w monoterapii (N=35 pts) spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej; nie przedstawiono danych dla grupy PEG+SSA (N=27 pts). Łączna liczba pacjentów uczestniczących w badaniu: N=62 pts, z czego 19 pacjentów było analizowanych w ramach badania ACROSTUDY (Włochy).

Tabela 52 Marazuela 2009 [35]

Marazuela 2009	
Wieloośrodkowe (6 ośrodków w Hiszpanii), retrospektywne, przekrojowe badanie obserwacyjne przeprowadzone w latach 2004-2006 bez grupy kontrolnej typu <i>cross-sectional</i> dotyczące oceny leczenia akromegalii pegwisomantem w monoterapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie analogami somatostatyny oraz wpływu różnych czynników na odpowiedź pacjenta na leczenie.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pacjenci leczeni pegwisomantem w wybranych ośrodkach (szpitalach) w Hiszpanii;</li> <li>2) Leczenie analogami somatostatyny przez co najmniej 12 miesięcy w maksymalnej tolerowanej dawce (oktreotydem LAR w dawce 30 mg co 4 tygodnie lub lanreotydem ATG w dawce 120 mg co 4 tygodnie);</li> <li>3) Akromegalia definiowana jako stężenie IGF-1 powyżej 1,25 x ULN po 12-miesięcznej terapii SSA (tzn. nie obserwowano u nich normalizacji stężenia IGF-1);</li> <li>4) Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ol>	
Kryteria wykluczenia	
Nie spełnienie ww. określonych warunków uczestnictwa.	
POPULACJA	Pegwisomant
Liczebność grup, N	44
Liczba i odsetki mężczyzn, n (%)	17 (39)
Liczba i odsetki kobiet, n (%)	27 (61)
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	49 (14)
Średnia masa ciała w kg (SD)	85 (18)
Średnie stężenie IGF-1 w surowicy, krotność ULN w % (100%=ULN)	215% (89)
Średnie stężenie GH w surowicy ng/ml (SD)	14,0 (26,0)
Wcześniejsza terapia – zabieg chirurgiczny, n (%)	42 (95)
Wcześniejsza terapia – radioterapia, n (%)	27 (61)
Ogółem:	44 (100)
Wcześniejsza terapia SSA, n (%)	
• lanreotydem	23 (57)
• oktreotydem	21 (48)
Wcześniejsze leczenie agonistami dopaminy, n (%)	23 (57)
Średnia guza w mm (SD)	15 (7)
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	Interwencja: pegwisomant podawany w monoterapii raz dziennie w postaci iniekcji podskórnych. Nie zastosowano dawki nasycającej (bolusowej). Leczenie PEG rozpoczęto od dawki 10 mg/dzień. Co 2-3 miesiące dawki dostosowywano na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy, odpowiednio zwiększając dawkę o 5 mg/dobę. Średnia maksymalna dawka PEG: 17 ±7 mg/dzień (0,21 ±0,088 mg/kg). Brak grupy kontrolnej.
Kointerwencje	Pacjenci z cukrzycą stosowali terapię przy użyciu insuliny.
Średni okres leczenia	22,7 miesiąca (±11,2 msc)
Okres obserwacji	Średni <i>follow-up</i> : 22,7 miesiąca (±11,2 msc); 18 msc (84% pacjentów); 24 miesiące (68% pts); powyżej 30 miesięcy (48% pts)
METODYKA (ocena waryacyjności)	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IVC
Stan upublicznienia	Marazuela M, Lucas T, Alvarez-Escobá C, Puig-Domínguez M, de la Torre NG, de Miguel-Novoa P, Duran-Hervada A, Manzanares R, Luque-Ramírez M, Halperin I, Casanueva FF, Bernabeu I. Long-term treatment of acromegalic

Marazuela 2009	
Cel badania (hipoteza)	<p><i>patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. Eur J Endocrinol. 2009 Apr;160 (4):535-42.</i></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii pegwisomantu w leczeniu pacjentów z oporną akromegalią w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz wpływu różnych czynników na uzyskanie przez chorych odpowiedzi na leczenie.</p>
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Nie sprecyzowano; najprawdopodobniej jest to normalizacja IGF-1 (tj. odsetki pacjentów, którzy po zastosowanym okresie leczenia uzyskali normalizację IGF-1)
Randomizacja	Nie
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy
Zaślepienie	Nie dotyczy
Analiza wyników	Wyniki przedstawiono na wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu. Analiza w podgrupach dotyczyła pacjentów, u których wystąpił (bądź nie wystąpił) badany czynnik.
Statystyka	Prezentowano zastosowane metody statystyczne (wraz z podaniem odpowiednich testów statystycznych). Wszystkie analizy były wykonywane przy użyciu SPSS 13 dla systemu Windows, wraz z poziomem istotności statystycznej $p < 0,05$ .
Utrata z badania	4 pacjentów (9%) przerwało badanie z powodu wystąpienia AEs (z czego dwóch pacjentów przerwało leczenie przed osiągnięciem maksymalnej dawki terapeutycznej). Ponadto, jeden pacjent zrezygnował dobrowolnie (decyzja pacjenta).
Ocena wartygodności	NICE: 6/8 pkt.
Sponsor badania	Granty dla M. Marazuela z FISS 07/1119 i Mutua Madrilen'a
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Normalizacja IGF-1, zmiana stężenia IGF-1 względem wartości początkowych, wzrost objętości guza, odpowiedź na leczenie w zależności od płci lub wcześniejszej radioterapii, ocena kontroli metabolicznej u pacjentów z cukrzycą, bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, rezygnacje z powodu AEs, poziom enzymów wątrobowych, bilirubiny, kreatyniny, hemoglobiny, glukozy)</p> <p><b>Skuteczność:</b> normalizacja IGF-1 została osiągnięta u 84% pacjentów przyjmujących PEG w monoterapii. U pacjentów z cukrzycą odnotowano istotne obniżenie poziomu HbA<sub>1c</sub> (<math>p &lt; 0,001</math>) oraz średniej dawki insuliny (<math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> Mimo, że u 25% wystąpiły AEs, jedynie 4 pacjentów zrezygnowało z terapii PEG z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p>
Wyniki	<p>Długoterminowa terapia pegwisomantem jest bardzo skutecznym leczeniem u pacjentów z oporną akromegalią w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Płeć męska oraz wcześniejsza radioterapia to czynniki determinujące uzyskanie odpowiedzi na leczenie.</p>

\*Obliczona na podstawie dostępnych danych; ULN – górna granica zakresu normy



Tabela 53 *Marazuela 2011* [36]

Marazuela 2011			
Wieloośrodkowe (4 ośrodki w Hiszpanii), retrospektywne, przekrojowe badanie obserwacyjne przeprowadzone w latach 2004-2010 bez grupy kontrolnej typu <i>cross-sectional</i> dotyczące oceny leczenia akromegalii pegwisomantem w monoterapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie analogami somatostatyny.			
Kryteria włączenia			
1) Zdiagnozowana akromegalia wg kryteriów <i>Giustina 2000</i> <sup>3</sup> 2) Obecność guza przysadki mózgowej; 3) Leczenie długodziałającymi analogami somatostatyny przez co najmniej 6 miesięcy w maksymalnej tolerowanej dawce; oporność na zastosowane leczenie SSA (stężenie IGF-1 powyżej 1,2 x ULN; nie obserwowano u nich normalizacji stężenia IGF-1); 4) Pisemna zgoda na udział w badaniu.			
Kryteria wykluczenia			
Nie spełnienie ww. określonych warunków uczestnictwa.			
POPULACJA <sup>^</sup>	Pegwisomant		
	Ogółem	Wzrost guza	Brak wzrostu guza
Liczebność grup, N	75	5 (7%)	70 (93%)
Liczba i odsetki mężczyzn, n (%)	34 (45,3)	1 (20)	33 (47,1)
Liczba i odsetki kobiet, n (%)	41 (54,7)	4 (80)	37 (52,9)
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	50 (14)	44 (9)	51 (15)
Średnia masa ciała w kg (SD)	85 (17)	87 (19)	84 (18)
Średni wskaźnik BMI w kg/m <sup>2</sup> (SD)	30 (5)	32 (8)	30 (5)
Średnie stężenie IGF-1 w surowicy po terapii SSA, krotność ULN w % (100%=ULN)	237 (113)	185 (28)	241 (117)
Średnie stężenie GH w surowicy po SSA ng/ml (SD)	12 (22)	5 (68)	11 (21)
Wcześniejsza terapia – zabieg chirurgiczny, n (%)	70 (93)	4 (80)	66 (94)
Wcześniejsza terapia – radioterapia, n (%)	42 (56)	0 (0)	42 (60)
Czas trwania terapii SSA w miesiącach (SD)	47 (40)	12 (7)	50 (40)
Wcześniejsze leczenia agonistami dopaminy, n (%)	34 (45)	0 (0)	34 (48)
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	Interwencja: pegwisomant podawany w monoterapii raz dziennie w postaci iniekcji podskórnych. Nie zastosowano dawki nasycającej (bolusowej). Leczenie PEG rozpoczęto od dawki 10 mg/dzień. Co 2-3 miesiące dawki dostosowywano na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy, odpowiednio zwiększając dawkę o 5 mg/dobę. Średnia maksymalna dawka PEG: 18 ± 8 mg/dzień (0,19 ± 2 mg/kg)		
Kointerwencje	Brak grupy kontrolnej.		
Średni okres leczenia	Nie przedstawiono		
Okres obserwacji	Średni follow-up: 29 miesiąca (±20 msc); zakres: 5-72 msc		
METODYKA (ocena wiarygodności)			
Typ i podtyp badania (wg AOTMI <sup>†</sup> )	IVC		

<sup>3</sup> Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S 2000 Criteria for cure of acromegaly; a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 85:528–529.

Marazuela 2011	
Stan upublicznienia	<i>Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD, Lucas T, Alvarez-Escolá C, Manzanares R, Cameselle-Teijeiro J, Luque-Ramirez M, Luque RM, Fernandez-Rodriguez E, Castaño JP, Bernabeu I. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):E251-9.</i>
Cel badania (hipoteza)	Celem pracy było zbadanie klinicznych, immunohistologicznych i molekularnych czynników wpływających na wzrost guza u pacjentów przyjmujących pegwisomant.
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Ocena czynników ryzyka wiązanych ze wzrostem wielkości guza.
Randomizacja	Nie
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy
Zaślepienie	Nie dotyczy
Analiza wyników	Wyniki przedstawiono na wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu. Analiza w podgrupach dotyczyła pacjentów, u których wystąpiły (bądź nie wystąpiły) badane czynniki.
Statystyka	Prezentowano zastosowane metody statystyczne (wraz z podaniem odpowiednich testów statystycznych). Wszystkie analizy były wykonywane przy użyciu SPSS 13 dla systemu Windows, wraz z poziomem istotności statystycznej $p < 0,05$ .
Utrata z badania	3 pacjentów (1 z powodu zapalenia wątroby oraz 2 z powodu wzrostu guza).
Ocena wiarygodności	NICE: 6/8 pkt.
Sponsor badania	Granty FISS 07/1119; PS09/02050-FEDER z Ministerstwa Nauki i Innowacji w Hiszpanii ( <i>Instituto de Salud Carlos III, Spain</i> )
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Normalizacja IGF-1, czas do wystąpienia normalizacji IGF-1, istotny wzrost objętości guza, ocena klinicznych, immunohistologicznych i molekularnych czynników wpływających na wzrost guza, zgony
Wyniki	<b>Skuteczność:</b> normalizacja IGF-1 została osiągnięta u 74% pacjentów przyjmujących PEG w monoterapii z czasem do wystąpienia wynoszącym średnio 10 miesięcy. Istotny wzrost wielkości guza odnotowano u 5 pacjentów (6,7%). Brak wcześniejszej radioterapii ( $p < 0,014$ ) oraz krótszy czas trwania wcześniejszej terapii SSA ( $p < 0,001$ ) to czynniki wpływające na wystąpienie zwiększonego ryzyka wzrostu guza. <b>Bezpieczeństwo:</b> 3 pacjentów zmarło z powodu chorób współistniejących, niezwiązanych z zastosowaniem PEG.

\*Obliczona na podstawie dostępnych danych; ULN - górna granica zakresu normy; ^Wielu pacjentów uczestniczyło również w innych badaniach klinicznych oceniających efektywność pegwisomantu (U, Bernabeu 2009, Marazuela 2009, Marazuela 2007, Bernabeu 2010)

### 16.3. Strategie wyszukiwania

Tabela 54 *PUBMED* (data ostatniego wyszukiwania 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	pegvisomant [Supplementary Concept]	339
#2	pegvisomant	493
#3	Somavert	495
#4	B2036-PEG	497
#5	B-2036 PEG	493
#6	b 2036	9
#7	b 2036 peg	493
#8	b2036	25
#9	b2036 peg	497
#10	Trovert	2
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	513

Tabela 55 *Embase* (data ostatniego wyszukiwania 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'pegvisomant'/exp	1289
#2	'pegvisomant':ti,ab,kw	639
#3	b2036-peg':ti,ab,kw	11
#4	'b-2036 peg':ti,ab,kw	1
#5	somavert':ti,ab,kw	32
#6	'b 2036':ti,ab,kw	2
#7	b 2036 peg':ti,ab,kw	1
#8	'b2036':ti,ab,kw	31
#9	'b2036 peg':ti,ab,kw	11
#10	trovert':ti,ab,kw	2
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1341

Tabela 56 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	pegvisomant:ti,ab,kw	56
#2	pegvisomant [Mesh]	0
#3	B2036-PEG:ti,ab,kw	3
#4	B-2036 PEG:ti,ab,kw	0
#5	Somavert:ti,ab,kw	3
#6	b 2036:ti,ab,kw	1
#7	b 2036 peg:ti,ab,kw	0
#8	b2036:ti,ab,kw	4
#9	b2036 peg:ti,ab,kw	0
#10	Trovert:ti,ab,kw	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	58

#### 16.4. Strategia wyszukiwania (badania nieopublikowane, serwisy internetowe)

Tabela 57 *ClinicalTrials.gov* (data ostatniego wyszukiwania 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Pegvisomant and acromegaly	23

Tabela 58 *EU Clinical Trials Register* (data ostatniego wyszukiwania 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Pegvisomant and acromegaly	13



## 16.5. Badania nieopublikowane

Tabela 59 Charakterystyka nieopublikowanych badań

ID badania	Status badania <sup>a</sup>	Rodzaj badania	N pts	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT00858143	Zakończona (wyniki)	Obserwacyjne IV fazy	311	PEG	brak	60 msc	Pacjenci ze zdiagnozowaną akromegalią otrzymujący PEG	Publikacje z badania GPOS związane do analizy efektywności praktycznej wyłączenie dla PEG stosowano w monoterapii
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00858143?term=pegvisomant+and+acromegaly&amp;recrs=e&amp;age=12&amp;draw=1&amp;rank=13 (GPOS)">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00858143?term=pegvisomant+and+acromegaly&amp;recrs=e&amp;age=12&amp;draw=1&amp;rank=13 (GPOS)</a>								
NCT01261000	Zakończona (wyniki)	Otwarte, jednoramienna	8	PEG	brak	8 tyg.	Pacjenci ze zdiagnozowaną akromegalią IGF1 w surowicy (> 1,3 X GNM)	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna populacja)
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01261000?term=Pegvisomant&amp;cond=acromegaly&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01261000?term=Pegvisomant&amp;cond=acromegaly&amp;rank=5</a>								
NCT02952895	Rekrutujące	Otwarte, jednoramienna	bd	PEG	brak	6 msc	Pacjenci z potwierdzoną akromegalią, którzy stosowali stałą dawkę monoterapii SSA (brak wyników)	lub terapię skojarzoną z PEG

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02952885?term=Pegvisomant&amp;cond=acromegaly&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02952885?term=Pegvisomant&amp;cond=acromegaly&amp;rank=4</a>								
NCT00068042	Zakończona (brak wyników)	Randomizowane badanie kliniczne, otwarte	100	PEG	SSA (Sandostatatin LAR)	52 tyg.	Pacjenci ze zdiagnozowaną akromegalia (pacjenci wcześniej nie leczeni)	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna populacja)
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0068042?term=Pegvisomant&amp;cond=acromegaly&amp;rank=6">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0068042?term=Pegvisomant&amp;cond=acromegaly&amp;rank=6</a>								
NCT00658879	Zakończona (brak wyników)	Obserwacyjne, prospektywne	251	PEG	brak	5 lat	Pacjenci z akromegalia odczyniający PEG (Japończycy)	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników)
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00658879?term=pegvisomant+and+acromegaly&amp;recrs=e&amp;age=12&amp;draw=1&amp;rank=15">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00658879?term=pegvisomant+and+acromegaly&amp;recrs=e&amp;age=12&amp;draw=1&amp;rank=15</a>								
NCT00068029	Zakończona (brak wyników)	Randomizowane badanie kliniczne, otwarte, fazy IV	75	PEG	SSA/PEG, SSA	40 tyg.	Pacjenci ze zdiagnozowaną akromegalia (po niepowodzeniu ratoterapii i/lub operacji)	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna populacja)
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00068029?term=Pegvisomant&amp;cond=acromegaly&amp;rank=8">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00068029?term=Pegvisomant&amp;cond=acromegaly&amp;rank=8</a>								
NCT00143416	Zakończona (brak wyników)	Obserwacyjne, prospektywne	16	PEG	brak	bd	Pacjenci z akromegalia odczyniający PEG (Japończycy)	Niespełnia kryteriów włączenia (populacja < 20 pts).

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00143416">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00143416</a>								
NCT03225040	Rozpoczęta (zakńczona rekrutacja)	Cross-sectional study	25	PEG	brak	1 rok	Pacjenci z akromegalią stosujący PEG	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatne punkty końcowe)
<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03225040">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03225040</a>								
NCT00642720	Zakończona (brak wyników)	Randomizowane, cross-over	20	PEG	PL	16 tyg.	Pacjenci z akromegalią, z prawidłowym poziomem IGF po leczeniu SSA	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna populacja)
<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00642720">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00642720</a>								
NCT00151437	Zakończona (brak wyników)	Observacyjne, prospektywne	30	PEG	brak	bd	Pacjenci oporni na wcześniejszą terapię otrzymujący PEG (Kanada)	Niespełnia kryteriów włączenia (populacja <20 pts). Wyniki w publikacji Ezzat 2009 wyłączenie dla 19 pts
<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00151437">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00151437</a> (Ezzat 2009)								
Eudract Number: 2004-004904-19	Trwające	Otwarta, prospektywne	bd	PEG podawany 1 raz w tyg.	brak	bd	Pacjenci z akromegalią, którzy uzyskali kontrolę nad chorobą po stosowaniu PEG 1 raz dziennie	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja)

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004904-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004904-19</a>								
Eudract Number: 2011-004231-31	Trwające	RCT, double-blind	bd	Niskie dawki PEG	bd	bd	Pacjenci, którzy uzyskali normalizację IGF1 po zastosowaniu SSA	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna populacja)
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004231-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004231-31</a>								
Eudract Number: 2007-003741-33	Trwające	bd	bd	PEG	bd	bd	Pacjenci z akromegalią	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników)
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003741-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003741-33</a>								
Eudract Number: 2006-001108-35/ NCT00552851	Zakończono (przedwcześnie)	Otwarte, prospektywne, faza IV	bd	PEG	bd	bd	Pacjenci z akromegalią	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatne punkty końcowe)
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001108-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001108-35</a>								
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00552851">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00552851</a>								



## 16.6. Ocena wiarygodności badań

### 16.6.1. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych za pomocą skali JADAD

Tabela 60 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [33]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaśleplone?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
<b>Suma max</b>	<b>5/5</b>

Tabela 61 Ocena wiarygodności badań RCT za pomocą skali JADAD (*Trainer 2000*)

Kryteria	<i>Trainer 2000</i>
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaśleplone?	+1
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1
<b>Suma max</b>	<b>4/5</b>

## 16.6.2. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych wg kryteriów *Cochrane Handbook*

Tabela 62 Ocena wiarygodności badań wg *Cochrane Handbook* [31]

Rodzaje błędów	Źródło błędów	Pytanie
Błąd selekcji (ang. <i>Selection bias</i> )	Reguła alokacji pacjentów (ang. <i>Sequence generation</i> )	Czy metoda ustalenia kolejności alokacji była prawidłowa i została opisana precyzyjnie?
	Ukrywanie reguły alokacji (ang. <i>Allocation concealment</i> )	Czy reguła alokacji pacjentów została w odpowiedni sposób ukryta?
Błąd wykonania (ang. <i>Performance bias</i> )	Zaślepienie pacjentów oraz personelu oceniającego wyniki	Czy dokładnie opisano wszystkie metody zaślepienia personelu oraz uczestników badania?
Błąd detekcji (ang. <i>Detection bias</i> )	Zaślepienie podczas oceny punktów końcowych	Czy dokładnie opisano wszystkie wykorzystane metody do zaślepienia osób oceniających punkty końcowe tak, by nie wiedzieli jaką interwencję otrzymał pacjent w trakcie badania?
Błąd utraty (ang. <i>Attrition bias</i> )	Niekompletne dane końcowe	Czy opisane są wszystkie dane? Czy dokładnie opisano utraty pacjentów z badania wraz z przyczynami?
Błąd raportowania (ang. <i>Reporting bias</i> )	Selektywne raportowanie wyników	Czy treść publikacji może wskazywać na brak wybiórczego raportowania wyników?
Inne źródła błędów (ang. <i>Other sources of bias</i> )		Czy istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia innych błędów nie uwzględnionych w tabeli?
<b>Interpretacja:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• stwierdzenie „Tak” oznacza niskie ryzyko wypaczeń</li> <li>• stwierdzenie „Nie” oznacza wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</li> <li>• stwierdzenie „Niejasne” oznacza nieprecyzyjne lub niewystarczające dane na temat omawianego kryterium</li> </ul>		

### 16.6.3. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Tabela 63 Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania
<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>• badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>• jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania</li> <li>• ważna niezgodność wyników (-1)</li> <li>• umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>• nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1)</li> <li>• duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> <li>• silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne <math>&gt;2</math> (albo <math>&lt;0,5</math>) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>• bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne <math>&gt;5</math> (albo <math>&lt;0,2</math>) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>• wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>• wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>
Przypisy uwzględnione w analizie
<p><sup>1</sup> Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych</p> <p><sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym</p> <p><sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana</p> <p><sup>4</sup> Wykazanie zależności efektu od dawki</p>



## 16.6.4. Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane

### 16.6.4.1. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części: 'Dobór pacjentów' oraz 'Ocena efektów zdrowotnych'. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części 'Czynniki zakłócające.' Max: 9 gwiazdek.

#### Dobór pacjentów

4. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (m.in. >1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)
  - tak, m.in. łączenie rekordów (ang. Rekord linkage)<sup>a</sup> lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
  - brak opisu

#### 2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
  - możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
5. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
  - pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
  - brak opisu
6. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
- brak choroby w wywiadzie
  - brak opisu

#### Czynniki zakłócające

7. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)
  - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających  (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

#### Ekspozycja

8. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
- wiarygodna dokumentacja (m.in. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
  - ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy
  - ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
  - spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
  - brak opisu

#### 2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- a. tak
- b. nie
- 9. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
  - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach
  - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
  - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

<sup>a</sup>łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

#### 16.6.4.2. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części: 'Dobór pacjentów' oraz 'Ocena efektów zdrowotnych'. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części 'Czynniki zakłócające.' Max: 9 gwiazdek.

##### Dobór pacjentów

- 10. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
  - a. w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (wpisz) w populacji
  - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji
  - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, m.in. pielęgniarki, ochotnicy
  - d. brak opisu
- 2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
  - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji
  - b. dobrani w inny sposób
  - c. brak opisu
- 11. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
  - a. wiarygodna dokumentacja (m.in. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
  - b. ustrukturyzowany wywiad
  - c. spontaniczne raportowanie
  - d. brak opisu
- 12. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
  - a. tak
  - b. nie

##### Czynniki zakłócające

- 13. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)
  - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających  (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

##### Ocena efektów zdrowotnych

- 14. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby
  - b. łączenie rekordów (ang. Rekord linkage)
  - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
  - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
- a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)
  - b. nie
15. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
- a. tak
  - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > \_\_\_\_ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania
  - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
  - d. nie podano

Tabela 64 Ocena badania (Zgliczyński 2007, Bianchi 2013, Berg 2010) za pomocą skali NOS (max: 10 gwiazdek)

Pytanie	Zgliczyński 2007	Bianchi 2013	Berg 2010
<b>Dobór pacjentów</b>			
<b>Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?</b>			
a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, <u>odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej</u> )	*	*	*
b. tak, m.in. łączenie rekordów (ang. <i>Rekord linkage</i> ) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów			
c. brak opisu			
<b>Reprezentatywność grupy klinicznej</b>			
a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków	*		
b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona			
<b>Dobór pacjentów do grupy kontrolnej</b>			
a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej	*	*	
b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka ( <u>szpitala</u> ), co pacjenci w grupie badanej			
c. brak opisu			
<b>Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?</b>			
a. brak choroby w wywiadzie			*
b. brak opisu			
<b>Jednorodność kohorty oraz kontrol na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy</b>			

	Pytanie	Zgliczyński 2007	Bianchi 2013	Berg 2010
Czynniki zakłócające	a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem (wybierz najważniejszy czynnik)	IGF-1 *	IGF-1*	IGF-1*
	b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników	*	*	*
Ekspozycja	Czy wyniki na dany czynnik podano w sposób obiektywny?			
	a. wiarygodna dokumentacja (m.in. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)	*	*	*
	b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy			
	c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia			
	d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna			
	e. brak opisu			
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej?			
	a. tak	*	*	*
	b. nie			
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o odpowiedzi na czynnik chorobotwórczy?			
a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach	*			
b. brak opisu				
c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu		*	*	

### 16.6.4.3. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej. Każde pytanie jest punktowane, 1 oznacza odpowiedź twierdzącą (TAK), natomiast 0 oznacza odpowiedź przeczącą (NIE). Im większa uzyskana liczba punktów tym badanie charakteryzuje się wyższą wiarygodnością.

Tabela 65 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej)

Kryteria	Liczba punktów (1/0)
1. Czy badanie zostało opisane jako wlewośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekwentnie (kolejno)?	
7. Czy jasno zostały opisane wyniki z badania?	
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (m.in. ze względu na stopień zaawansowania choroby)?	
Suma	



Tabela 66 Ocena wiarygodności badań wg NICE (Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, Marazuela 2011, Burk 2010, ACROSTUDY-Freda 2015, Van der Ley 2001, Sievers 2010, Strasburger 2018)

Kryteria	Basavilbaso 2010	Marazuela 2009	Marazuela 2011	Burk 2010	ACROSTUDY (Freda 2015)	Van der Ley 2001	ACROSTUDY (Strasburger 2018)	Sievers 2010
1. Czy badanie zostało opisane jako wielośrodkowe?	1	1	1	1	1	1	1	1
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	1	1	1	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	0	1	1	1	1	1	1	1
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	1	1	1	1	1	1	1	1
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	0	0	0	1	1	1	0	0
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekwentnie?	0	0	0	1	1	1	0	0
7. Czy jasno zostały opisane wyniki z badania?	1	1	1	1	1	1	1	1
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (m.in. ze względu na stopień zaawansowania choroby)?	0	1	1	1	1	0	1	1
Suma	4/8	6/8	6/8	8/8	8/8	7/8	6/8	6/8

## 16.7. Skala oceny jakości badań wtórnych (kryteria Cook'a)

Tabela 67 Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 68 Skala AMSTAR [58]

Obszar	Komentarz	Odpowiedź
1. Badanie a priori?	Pytanie badawcze oraz kryteria włączenia powinny być ustalone przed przeprowadzeniem przeglądu.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
2. Selekcja duplikatów oraz ekstrakcja danych	W ekstrakcji danych powinni uczestniczyć, co najmniej 2 niezależne osoby (lub jedna osoba sprawdza pracę drugiej). Wszelkie sprzeczności powinny być rozstrzygane na drodze konsensusu w jednym ośrodku badawczym.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
3. Kompleksowość przeglądu literatury	Powinno przeszukać się, co najmniej dwa źródła danych elektronicznych. Sprawdzenie musi obejmować lata oraz użyte bazy danych (m.in. Central, EMBASE I MEDLINE). Słowa kluczowe i/lub terminy MESH oraz tam gdzie to możliwe – strategia wyszukiwania, powinny zostać udostępnione. Wszystkie poszukiwania powinny zostać uzupełnione o aktualny kontekst, opinie, podręczniki, specjalistyczne rejestry lub opinie ekspertów w danej dziedzinie nauki, oraz poprzez przegląd referencji w badaniach. Jeżeli przegląd zawiera, co najmniej 2 źródła danych + jedno dodatkowe należy zaznaczyć „Tak”.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
4. Status publikacji włączonych do badania	Autorzy stwierdzają, że powinny być wyszukiwane badania, niezależnie od statusu publikacji. Autorzy powinni stwierdzić, czy też nie wykluczono jakiegokolwiek badania (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język. Jeżeli przegląd zawiera wyszukiwanie w tzw. Szarej literaturze oraz badaniach nieopublikowanych należy zaznaczyć „Tak”.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy

Obszar	Komentarz	Odpowiedź
5. Lista badań włączonych i wykluczonych	Lista badań włączonych oraz wykluczonych powinna być zawarta w przeglądzie. Dopuszczalne jest, aby lista badań wykluczonych została ujęta w referencjach. Należy zaznaczyć „Nie”, jeżeli link do publikacji nie działa.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
6. Charakterystyka badań włączonych	Charakterystyka powinna być dostępna w formie zagregowanej, m.in. tabela. Dane z oryginalnych badań powinny być ukazane dla uczestników, interwencji i wyników. W charakterystyce we wszystkich badaniach analizowano m.in. wiek, rasę, płeć, status społeczno-ekonomiczny, stan choroby, czas trwania, nasilenie lub inne zgłaszane choroby. Dopuszczalne jest, aby charakterystyka nie znajdowała się w tabeli, ale została opisana w przeglądzie.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
7. Jakość naukowa włączonych badań	Należy dostarczyć ocenę metod jakie kryteria włączenia badań zostały uwzględniono? Czy a priori ustalono kryteria włączenia pod kątem wiarygodności badań? Mogą uwzględnić narzędzia do oceny jakości badań oraz listy kontrolne.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
8. Wykorzystanie jakości naukowej włączonych badań przy formułowaniu wniosków	Wyniki „rygoru metodologicznego” i jakości naukowej powinny być rozważane w analizie i formułowaniu wniosków z przeglądu oraz wyraźnie stwierdzone w formułowaniu zaleceń. Nie można zaznaczyć „Tak” jeżeli w pytaniu nr 7 zaznaczono odpowiedź „Nie”.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
9. Metody stosowane do łączenia wyników badań właściwych (metoda analizy statystycznej)	Dla zebranych wyników należy zrobić testy, aby zapewnić, że badania można łączyć, w celu oceny ich homogeniczności (m.in. test $Chi^2$ , $I^2$ ). Jeśli istnieje niejednorodność, należy zastosować model losowy i/lub rozważyć zasadność jego zastosowania. Należy zaznaczyć „Tak”, jeżeli wspominają o heterogeniczności.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
10. Ocena prawdopodobieństwa błędów publikacji	Ocena błędów publikacji powinna zawierać kombinacje pomocy graficznych ( <i>funnel plot</i> , inne dostępne testy) i/lub testów statystycznych (m.in. test regresji Egger’a, <i>Hedges-Olken</i> ). Jeżeli nie ma testów jakości lub <i>funnel plot</i> należy zaznaczyć „Nie”. Jeżeli wspominają, że błąd publikacji nie może zostać oceniony ze względu na małą liczbę włączonych badań należy zaznaczyć „Tak”.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
11. Konflikt interesów	Potencjalne źródła wsparcia finansowego jak również konflikt interesów powinny być jasno określone.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy

### 16.7.1. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Tabela 69 Ocena przeglądów systematycznych wg. Skali AMSTAR (Moore 2009/Connock 2007)

Parametr	Moore 2009/Connock 2007
1. Badanie <i>a priori</i> ?	1
2. Selekcja duplikatów oraz ekstrakcja danych	1
3. Kompleksowość przeglądu literatury	1
4. Status publikacji włączanych do badania	1
5. Lista badań włączonych   wykluczonych	1
6. Charakterystyka badań włączonych	1
7. Jakość naukowa włączonych badań	1
8. Wykorzystanie jakości naukowej włączonych badań przy formułowaniu wniosków	1
9. Metody stosowane do łączenia wyników badań właściwych (metoda analizy statystycznej)	1
10. Ocena prawdopodobieństwa błędu publikacji	1
11. Konflikt interesów	1
<b>SUMA</b>	<b>11/11</b>



## 16.8. Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [55].

Tabela 70 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [55]

Parametr		Komentarz
1. Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej:		
▪ wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 6: 6.5
2. Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 8
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 10, 11
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział: 8.4
a. charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 16.2
b. charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 10.3, 11, 16.2
c. parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.4, 10.4, 11, 16.1
d. metodyki badań	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 10.1, 11, 16.2
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. A i b.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 7
Przegląd, o którym mowa w pkt 3, zawiera:		

Parametr		Komentarz
1. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. A, z populacją docelową wskazaną we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 6; 6.7 AKL Rozdział 10.2, 11, 14, 16.1
2. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. B, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 7 AKL Rozdział 10.3, 11, 16.2
Przegląd, o którym mowa w pkt 3, zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 8.1, 8.2 AKL Rozdział 9
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.1
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 16.3, 16.4
4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby donleśń naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.1; 17
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 16.2
a. opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 16.2
➤ wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 10
➤ wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
➤ wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
b. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 16.2
c. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 16.2
d. charakterystyki grupy osób badanych,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 16.2

Parametr		Komentarz
e. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 10.3, 16.2
f. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 16.2
g. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 10, 11, 16.2
h. wskazania źródeł finansowania badania.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 16.2
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w pkt 4 lit. C, w postaci tabelarycznej;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 10, 11, 16.2
7. informacje na temat bezpieczeństwa sklerowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków ( <i>European Medicines Agency</i> ) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki ( <i>Food and Drug Administration</i> ).	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 12
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	
Analiza o której mowa musi zawierać:		
➤ dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 17, 19
➤ wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 17; 20 dostępne na życzenie

## 16.9. Formularz ekstrakcji danych

Tabela 71 Formularz ekstrakcji danych; *Data Collection Form (DCF)*

Metodyka			
Kryteria włączenia:			
Kryteria wykluczenia:			
Populacja	Parametr	Interwencja	Komparator
Interwencja			
Komparator			
Punkty końcowe			
Rezygnacje z badania			
Sponsorzy			
Stan upublicznienia			

Tabela 72 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola			
				N	n	%	N	n	%	

Tabela 73 Formularz ekstrakcji danych ciągłych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola			
				N	średnia	SD	N	średnia	SD	



## 17. Lista badań wykluczonych

Referencje	Powód wykluczenia*
Auriemma RS, Pivonello R, De Martino MC, Cudemo G, Grasso LF, Galdiero M, Perone Y, Colao A. Treatment with GH receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac arrhythmias. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2013;168(1):15-22.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Brummelman P, Koerts J, Dullaart RP, van den Berg G, Tucha O, Wolffenbuttel BH, van Beek AP. Effects of previous growth hormone excess and current medical treatment for acromegaly on cognition. <i>Eur J Clin Invest.</i> 2012 Dec;42(12):1317-24.	Nieadekwatna interwencja
Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, Trainer PJ, van der Lely AJ, Vance ML. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2005 Oct;90(10):5684-91. Epub 2005 Aug 2.	Nieadekwatna populacja (brak oporności na SSA)
Bernabeu I, Alvarez-Escolá C, Quinteiro C, Lucas T, Puig-Domingo M, Luque-Ramírez M, de Miguel-Novoa P, Fernandez-Rodríguez E, Helperin I, Loidl L, Casanueva FF, Marazuela M. The exon 3-deleted growth hormone receptor is associated with better response to pegvisomant therapy in acromegaly. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> January 2010, 95(1):222-229	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w skojarzeniu)
Bernabeu I, Alvarez-Escolá C, Paniagua AE, Lucas T, Pavón I, Cabezas-Agrícola JM, Casanueva FF, Marazuela M. Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly. <i>Pituitary.</i> 2013 Mar;16(1):101-8.	Nieadekwatna interwencja
Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, Yates AP, Besser GM, Trainer PJ. Serum lipoprotein changes following IGF-I normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2002 Mar;56(3):303-11.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Keplcoglu H, Hatipoglu E, Bulut I, Darici E, Hizli N, Kadioglu P. Impact of treatment satisfaction on quality of life of patients with acromegaly. <i>Pituitary.</i> 2014 Dec;17(6):557-63.	Nieadekwatna populacja (pacjenci mieszaną: chorzy z kontrolowaną i niekontrolowaną akromegalią)
Muhammad A, van der Lely AJ, O'Connor RD, Delhanty PJ, Dai J, Dallong A, Feelders RA, Janssen JA, Jorgensen JO, Neggers SJ. What is the efficacy of switching to weekly pegvisomant in acromegaly patients well controlled on combination therapy? <i>Eur J Endocrinol.</i> 2016 May;174(5):663-7.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Puig-Domingo M, Soto A, Venegas E, Vilchez R, Blanco C, Cordido F, Lucas T, Marazuela M, Casany R, Cuatrecasas G, Fajardo C, Gálvez M, Maraver S, Martín T, Romero E, Paja M, Picó A, Bernabeu I, Resmini E. Use of lanreotide in combination with cabergoline or pegvisomant in patients with acromegaly in the clinical practice: The ACROCOMB study. <i>Endocrinología y Nutrición (2016)</i> 63:8 (397-408).	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w skojarzeniu)
Parkinson C, Blackwell Publishing Ltd. The effect of pegvisomant-induced serum IGF-I normalization on serum leptin levels in patients with acromegaly. <i>Clinical Endocrinology (2003)</i> 59, 168-174	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Parkinson C, Kassem M, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Trainer PJ. Pegvisomant-induced serum insulin-like growth factor-I normalization in patients with acromegaly returns elevated markers of bone turnover to normal. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2003 Dec;88(12):5650-5.	Nieadekwatne punkty końcowe
Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, Yates AP, Besser GM, Trainer PJ. Serum lipoprotein changes following IGF-I normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2002 Mar;56(3):303-11.	Nieadekwatne punkty końcowe
Feenstra J, De Herder W, Ten Have S, M.T.H. Van Den Beld A, W. Feelders R.A. Janssen J.A.M.J.L. Van Der Lely A. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. <i>Lancet (2006)</i> 365:9471 (1644-1646).	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w skojarzeniu)
Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ, Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ: Gender, body weight, disease activity, and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. <i>Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> 2007, 92:190-195.	Nieadekwatne punkty końcowe

Referencje	Powód wykluczenia*
van der Lely AJ, Bernabeu J, Cap J, Caron P, Colao A, Marek J, Neggers S, Birman P. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2011 Mar;164(3):325-33.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w skojarzeniu)
Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2009 Oct;71(4):549-57	Nieadekwatna populacja (w grupie kontrolnej - pts którzy odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie SSA)
Urban C. Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism. <i>European Journal of Endocrinology</i> (2013) 169 99–108	Nieadekwatna interwencja
Franck SE, Gatto F, van der Lely AJ, Janssen JAMJL, Dallenga AHG, Nagtegaal AP, Hofland LJ, Neggers SJMM, Somatostatin Receptor Expression in GH-Secreting Pituitary Adenomas Treated with Long-Acting Somatostatin Analogues in Combination with Pegvisomant. <i>Neuroendocrinology</i> . 2017;105(1):44-53.	Nieadekwatna interwencja
Bonert VS, Kennedy L, Petersenn S, Barkan A, Carmichael J, Melmed S. Lipodystrophy in patients with acromegaly receiving pegvisomant. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2008 Sep;93(9):3515-8.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Jonas C, Maiter D1, Alexopoulou O1. Evolution of Glucose Tolerance After Treatment of Acromegaly: A Study in 57 Patients. <i>Horm Metab Res</i> . 2016 May;48(5):299-305.	Nieadekwatna interwencja
Blanchi A, Mazziotti G, Tilaro L, Cimino V, Veltri F, Gaetani E, Pecorini G, Pontecorvi A, Giustina A, De Marinis L. Growth hormone receptor polymorphism and the effects of pegvisomant in acromegaly. <i>Pituitary</i> . 2009;12(3):196-9.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Lüdecke D.K, Crock P.A, Bidlingmaier M., Schuppert F. Novel Use of Endogenous GH-Measurement Directly after Transsphenoidal Microsurgery in Acromegaly Treated with Pegvisomant. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> 2013; 121(08): 509-512	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Galland F, Kamenicky P, Affres H, et al. McCune-Albright Syndrome and Acromegaly: Effects of Hypothalamopituitary Radiotherapy and/or Pegvisomant in Somatostatin Analog-Resistant Patients. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2006;91(12):4957-4961.	Nieadekwatne punkty końcowe
Matta MP, Couture E, Cazals L, et al. Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2008;158(3):305-310.	Nieadekwatny cel badania
Sesnilo G, Fairfield WP, Katznelson L, et al. Cardiovascular Risk Factors in Acromegaly before and after Normalization of Serum IGF-I Levels with the GH Antagonist Pegvisomant. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2002;87(4):1692-1699.	Nieadekwatne punkty końcowe
Fairfield WP, Sesnilo G, Katznelson L, Putaski K, Freda PU, Stavrou S, Kleinberg D, Kilbanski A. Effects of a growth hormone receptor antagonist on bone markers in acromegaly. <i>Clin Endocrinol</i> . 2002;57(3):385-390.	Nieadekwatne punkty końcowe
Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S, Bidlingmaier M, Drake WM, Lewis A, Martin NM, Moyes V, Newell-Price J, Trainer PJ. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2012 Apr; 97(4):1187-93.	Nieadekwatna interwencja
Roemmler J, Otto B, Arafat AM, Bidlingmaier M, Schopohl J. Influence of pegvisomant on serum ghrelin and leptin levels in acromegalic patients. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2010 Nov;163(5):727-34	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Filopanti M, Oiglati L, Mantovan G, Corbetta S, Arosio M, Gasco V, De Marinis L, Martini C, Bogazzi F, Cannavò S, Colao A, Ferone D, Arnaldi G, Pigliaru F, Peri A, Angeletti G, Jaffrain-Rea ML, Lania AG, Spada A. Growth hormone receptor variants and response to pegvisomant in monotherapy or in combination with somatostatin analogs in acromegalic patients: a multicenter study. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2012 Feb;97(2):E165-72.	Nieadekwatna interwencja
Bierling H, Saller B, Bauditz J, Pirtlich M, Rudolph B, John A, Buchfelder M, Mann K, Orose M, Schreiber I, Lochs H, Strasburger CJ; German pegvisomant investigators. Elevated transaminases during medical treatment of acromegaly: a review of the German pegvisomant surveillance experience and a report of a patient with histologically proven chronic mild active hepatitis. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2006 Feb;154(2):213-20.	Nieadekwatna interwencja



Referencje	Powód wykluczenia*
Madsen M, Poulsen PL, Orskov H, Møller N, Jørgensen JO. Cotreatment with pegvisomant and a somatostatin analog (SA) in SA-responsive acromegalic patients. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2011 Aug;96(8):2405-13.	Nieadekwatna populacja
Sesmió G, Resmini E, Bernabeu I, Aller J, Soto A, Mora M, Picó A, Fajardo C, Torres E, Alvarez-Escolá C, García R, Blanco C, Cámara R, Gaztambide S, Salinas I, Pozo CD, Castells I, Villabona C, Biagetti B, Webb SM. Escape and lipodystrophy in acromegaly during pegvisomant therapy, a retrospective multicentre Spanish study. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2014 Dec;81(6):883-90.	Nieadekwatne punkty końcowe
Jørgensen JO, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen Kristensen LØ, Hagen C, Ørskov H. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2005 Oct;90(10):5627-31. Epub 2005 Jul 26.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Madsen M, Fisker S, Feldt-Rasmussen U, Andreassen M, Kristensen LØ, Ørskov H, Jørgensen JO. Circulating levels of pegvisomant and endogenous growth hormone during prolonged pegvisomant therapy in patients with acromegaly. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2014 Jan;80(1):92-100.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Shimatsu A, Nagashima M, Hashigaki S, Ohki N, Chihara K. Efficacy and safety of monotherapy by pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist, in Japanese patients with acromegaly. <i>Endocr J.</i> 2016 Apr 25;63(4):337-47.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Neggers SJ van Aken MQ, Janssen JA, Feelders RA, de Herder WW, van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2007 Dec;92(12):4598-601.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w skojarzeniu)
Chiolero S, Mormando M, Bianchi A, Giampietro A, Millardi D, Bima C, Grande G, Formenti AM, Mazziotti G, Pontecorvi A, Giustina A, De Marinis L. Prevalence of morphometric vertebral fractures in "difficult" patients with acromegaly with different biochemical outcomes after multimodal treatment. <i>Endocrine.</i> 2017 Aug 23.	Nieadekwatne punkty końcowe
Franck SE, van der Lely AJ, Delhanty PJ, Jørgensen JO, Neggers SJ. Pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogues in acromegaly: the role of the GH receptor deletion of exon 3. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2015 Nov;173(5):553-61.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w skojarzeniu)
Ghigo E, Biller BMK, Colao A, et. Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naive to radiation and medical therapy. <i>J. Endocrinol. Invest.</i> 2009;32(11):924-933	Nieadekwatna populacja (treatment naive)
Jimenez C, Burman P, Abs R, Clemmons DR, Drake WM, Hutson KR, Messig M, Thorner MO, Trainer PJ, Gagel RF. Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2008 Nov;159(5):517-23.	Nieadekwatna interwencja
Aurilemma RS, Grasso LF, Galdiero M, Galdierisi M, Pivonello C, Simeoli C, De Martino MC, Ferrigno R, Negri M, de Angelis C, Pivonello R, Colao A. Effects of long-term combined treatment with somatostatin analogues and pegvisomant on cardiac structure and performance in acromegaly. <i>Endocrine.</i> 2017 Mar;55(3):872-884.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w skojarzeniu)
Berg C, Wessendorf TE, Mortseh F, Forsting M, Teschler H, Welscher T, Mann K, Saller B, Herrmann BL. Influence of disease control with pegvisomant on sleep apnoea and tongue volume in patients with active acromegaly. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2009 Dec;161(6):829-35.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Kesuki L, Machado EO, Ogino LL, Coelho MC, Silva CM, Wildemberg LE, Lima CH, Gadelha MR. Experience with pegvisomant treatment in acromegaly in a single Brazilian tertiary reference center: efficacy, safety and predictors of response. <i>Arch Endocrinol Metab.</i> 2016 Oct;60(5):479-485.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Plöckinger U, Reuter T. Pegvisomant increases intra-abdominal fat in patients with acromegaly: a pilot study. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2008 Apr;158(4):467-71.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Ezzat S, Gaspo R, Serri O, Ur E, Chik CL. A Canadian multi-centre, open-label long-term study of Pegvisomant treatment in refractory acromegaly. <i>Clin Invest Med.</i> 2009 Dec 1;32(6):E265.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Drake W, Rowles S, Roberts M, et. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2003;149(6):521-527.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)

Referencje	Powód wykluczenia*
Ramos-Leví AM, Bernabeu I, Álvarez-Escolá C, Aller J, Lucas T, de Miguel P, Rodríguez-Cañete L, Sampedro-Núñez MA, Halperin I, Puig-Domingo M, Marazuela M. Long-term treatment with pegvisomant for acromegaly: a 10-year experience. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2016 Apr;84(4):540-50.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w skojarzeniu)
Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciocarelli A, D'Errico A, Kourides I, Burman P, Lombardi G, Colao A. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2007 Feb;92(2):476-82.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Kuhn E, Maione L, Bouchachi A, Rozlère M, Salenave S, Brally-Tabard S, Young J, Kamenicky P, Assayag P, Chanson P. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2015 Nov;173(5):693-702	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w skojarzeniu)
Higham CE, Thomas JD, Bidlingmaier M, Drake WM, Trainer PJ. Successful use of weekly pegvisomant administration in patients with acromegaly. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2009 Jul;161(1):21-5.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Higham CE, Chung TT, Lawrence J, Drake WM, Trainer PJ. Long-term experience of pegvisomant therapy as a treatment for acromegaly. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2009 Jul;71(1):86-91.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w skojarzeniu)
De Marinis L, Bianchi A, Fusco A, Cimino V, Mormando M, Tilaro L, Mazziotti G, Pontecorvi A, Giustina A. Long-term effects of the combination of pegvisomant with somatostatin analogs (SSA) on glucose homeostasis in non-diabetic patients with active acromegaly partially resistant to SSA. <i>Pituitary</i> . 2007;10(3):227-32.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Jawlarczyk A, Kaluzny M, Bolanowski M, Bednarek-Tupikowska G. Additional metabolic effects of adding GH receptor antagonist to long-acting somatostatin analog in patients with active acromegaly. <i>Neuro Endocrinol Lett</i> . 2008 Aug;29(4):571-6.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, De Martino MC, Bidlingmaier M, Briganti F, Tortora F, Burman P, Kourides IA, Strasburger CJ, Lombardi G. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2006 Mar;154(3):467-77.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
De Martino MC, Auriemma RS, Brevetti G, Vitale G, Schiavo V, Galdiero M, Grasso L, Lombardi G, Colao A, Pivonello R. The treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on vascular structure and function in patients resistant to somatostatin analogues. <i>J Endocrinol Invest</i> . 2010 Oct;33(9):663-70	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Drake WM, Parkinson C, Akker SA, Monson JP, Besser GM, Trainer PJ. Successful treatment of resistant acromegaly with a growth hormone receptor antagonist. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2001 Oct;145(4):451-6.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Drake WM, Loureiro RA, Parkinson C, Monson JP, Besser GM, Trainer PJ. Disease activity in acromegaly may be assessed 6 weeks after discontinuation of pegvisomant. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2005 Jan;152(1):47-51.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Herman-Bonert V, S. Zlib K, Scarlett J, A. Melmed S. Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> (2000) 85:8 (2958-2961).	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Parkinson C, Flyvbjerg A, Trainer PJ. High levels of 150-kDa insulin-like growth factor binding protein three ternary complex in patients with acromegaly and the effect of pegvisomant-induced serum IGF-I normalization. <i>Growth Horm IGF Res</i> . 2004 Feb;14(1):59-65.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Jehte S, Reyes CM, Sundeen RE, Freda PU. Alternate-day administration of pegvisomant maintains normal serum insulin-like growth factor-I levels in patients with acromegaly. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2005 Mar;90(3):1588-93	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Brue T. ACROSTUDY: Status Update on 469 Patients. <i>Horm Res</i> . 2009 Jan;71 Suppl 1:34-8.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w monoterapii i w skojarzeniu)



Referencje	Powód wykluczenia*
Cannavo S, Bogazzi F, Colao A et al.; "Italian Acrostudy Group". Does pegvisomant treatment expertise improve control of resistant acromegaly? The Italian ACROSTUDY experience. <i>J Endocrinol Invest</i> . 2015 Oct;38(10):1099-109.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w monoterapii i w skojarzeniu)
Grottoli S, Maffei P, Bogazzi F et al. ACROSTUDY: the Italian experience. <i>Endocrine</i> . 2015 Feb;48(1):334-41.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w monoterapii i w skojarzeniu)
van der Lely AJ, Jönsson P, Wilton P, Åkerblad AC, Cara J, Ghigo E. Treatment with high doses of pegvisomant in 56 patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2016 Oct;175(4):239-45.	Nieadekwatna interwencja
van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, Hey-Hadavi J, Lundgren F, Rajicic N, Strasburger CJ, Webb SM, Koltowska-Häggström M. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2012 May;97(5):1589-97.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w monoterapii i w skojarzeniu)
Sievers C, Baur DM, Schwanke A, Buchfelder M, Droste M, Mann K, Stalla GK. Prediction of therapy response in acromegalic patients under pegvisomant therapy within the German ACROSTUDY cohort. <i>Pituitary</i> . 2015 Dec;18(6):916-23.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w monoterapii i w skojarzeniu)
Tritos NA, Chanson P, Jimenez C, King D, Jönsson PJ, Klibanski A, Biller BM. Effectiveness of first-line pegvisomant monotherapy in acromegaly: an ACROSTUDY analysis. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2017 Feb;176(2):213-220.	Nieadekwatna populacja pts wcześniej nie leczeni (treatment naive)
van der Lely AJ, Gomez R, Helssler JF, Åkerblad AC, Jönsson P, Camacho-Hübner C, Koltowska-Häggström M. Pregnancy in acromegaly patients treated with pegvisomant. <i>Endocrine</i> . 2015 Aug;49(3):769-73.	Nieadekwatna populacja
Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, Strasburger CJ; German Pegvisomant Investigators. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2007 Jan;156(1):75-82.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w monoterapii i w skojarzeniu)
Buchfelder M, Weigel D, Droste M, Mann K, Saller B, Brübach K, Stalla GK, Bidlingmaier M, Strasburger CJ; Investigators of German Pegvisomant Observational Study. Pituitary tumor size in acromegaly during pegvisomant treatment: experience from MR re-evaluations of the German Pegvisomant Observational Study. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2009 Jul;161(1):27-35.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w monoterapii i w skojarzeniu)
Strasburger CJ, Buchfelder M, Droste M, Mann K, Stalla GK, Saller B; German Pegvisomant Investigators. Experience from the German pegvisomant observational study. <i>Horm Res</i> . 2007;68 Suppl 5:70-3.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w monoterapii i w skojarzeniu)
Buchfelder M, Schläpfer S, Droste M, Mann K, Saller B, Brübach K, Stalla GK, Strasburger CJ; German Pegvisomant Observational Study. The German ACROSTUDY: past and present. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2009 Nov;161 Suppl 1:S3-S10.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w monoterapii i w skojarzeniu)
Franck SE, Korevaar TI, Petrossians P, Daly AF, Chanson P, Jaffrain-Réa ML, Brue T, Stalla GK, Carvalho D, Colao A, Håne V Jr, Delemer B, Fajardo C, van der Lely AJ, Beckers A, Neggers SJ. A multivariable prediction model for pegvisomant dosing: monotherapy and in combination with long-acting somatostatin analogues. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2017 Apr;176(4):421-430.	Nieadekwatne punkty końcowe
Fendri S, Karaca P, Tiev E, Buchfelder M, Lalau JD. Control of disease activity and tumor size after introduction of pegvisomant in a lanreotide-resistant acromegalic patient. <i>Ann Endocrinol (Paris)</i> . 2013 Feb;74(1):49-52.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w skojarzeniu)
Jimenez C, Ayala-Ramirez M, Liu J, Nunez R, Gagel RF. Inhibition of growth hormone receptor activation by pegvisomant may increase bone density in acromegaly. <i>Hormone and Metabolic Research</i> (2011) 43:1 (55-61).	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Madsen M, Krusenstjerna-Hafström T, Møller L, Christensen B, Vendelbo MH, Pedersen SB, Frystyk J, Jessen N, Hansen TK, Stødkilde-Jørgensen H, Flyvbjerg A, Jørgensen JO. Fat content in liver and skeletal muscle changes in a reciprocal manner in patients with	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w skojarzeniu)



Referencje	Powód wykluczenia*
acromegaly during combination therapy with a somatostatin analog and a GH receptor antagonist: a randomized clinical trial. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2012 Apr;97(4):1227-35.	
Neggers SJ van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Janssen JA, Badia X, Webb SM, van der Lely AJ. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2008 Oct;93(10):3853-9.	Nieadekwatna populacja
Neggers SJ, de Herder WW, Feelders RA, van der Lely AJ. Conversion of daily pegvisomant to weekly pegvisomant combined with long-acting somatostatin analogs, in controlled acromegaly patients. <i>Pituitary.</i> 2011 Sep;14(3):253-8.	Nieadekwatna populacja (<20 pts)
Ciresi A, Radellini S, Guarnotta V, Giordano C. Efficacy of combined treatment with pasireotide, pegvisomant and cabergoline in an acromegalic patient resistant to other treatments: a case report. <i>BMC Endocr Disord.</i> 2018 Jan 24;18(1):2.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w skojarzeniu)
Ragonese M, Grottoli S, Maffei P, Allibrandi A, Ambrosio MR, Arnaldi G, Bianchi A, Puglisi S, Zatelli MC, De Marinis L, Ghigo E, Giustina A, Maffezzoni F, Martinì C, Tremontino L, Cannavo S. How to improve effectiveness of pegvisomant treatment in acromegalic patients. <i>J Endocrinol Invest.</i> 2017 Oct 28.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w skojarzeniu)
Chiloire S, Mormando M, Bianchi A, Giampietro A, Milardi D, Bima C, Grande G, Formenti AM, Mazziotti G, Pontecorvi A, Giustina A, De Marinis L. Prevalence of morphometric vertebral fractures in "difficult" patients with acromegaly with different biochemical outcomes after multimodal treatment. <i>Endocrine.</i> 2018 Feb;59(2):449-453.	Nieadekwatna interwencja (PEG podawany w skojarzeniu)
Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, Neggers SJCMM. Efficacy and safety of switching to pasireotide in acromegaly patients controlled with pegvisomant and first-generation somatostatin analogues (PAPE study). <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2017 Nov 15.	Nieadekwatna interwencja
Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Cannavo S, Colao A, De Marinis L, De Menis E, Degli Uberti E, Giorgino F, Grottoli S, Lanzi AG, Maffei P, Pivonello R, Ghigo E. Pegvisomant in acromegaly: an update. <i>J Endocrinol Invest.</i> 2017 Jun;40(6):577-589	Opracowanie wtórne
Tritos NA, Biller BM. Pegvisomant: a growth hormone receptor antagonist used in the treatment of acromegaly. <i>Pituitary.</i> 2017 Feb;20(1):129-135.	Opracowanie wtórne
Lim DS, Fleseriu M. The role of combination medical therapy in the treatment of acromegaly. <i>Pituitary.</i> 2017 Feb;20(1):136-148.	Opracowanie wtórne
Fleseriu M. The role of combination medical therapy in acromegaly: hope for the nonresponsive patient. <i>Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.</i> 2013 Aug;20(4):321-9.	Opracowanie wtórne
Thankamony GN, Dunger DB, Acerini CL. Pegvisomant: current and potential novel therapeutic applications. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2009 Dec;9(12):1553-63.	Opracowanie wtórne
Roelfsema F, Bliemasz NR, Pereira AM, Romijn JA. The role of pegvisomant in the treatment of acromegaly. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2008 May;8(5):691-704.	Opracowanie wtórne
Bliemasz NR, Romijn JA, Pereira AM, Roelfsema F. Current pharmacotherapy for acromegaly: a review. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2005 Nov;6(14):2393-405.	Opracowanie wtórne
Franck SE, Broer L, van der Lely AJ, Kamenicky P, Bernabéu I, Malchiodi E, Delhanty PJD, Rivadeneira F, Neggers SJCMM. The Effect of the Exon-3-Deleted Growth Hormone Receptor on Pegvisomant-Treated Acromegaly: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Neuroendocrinology.</i> 2017;105(2):131-140.	Przegląd systematyczny

\*W przypadku podania kilku powodów wykluczenia, w grafie PRISMA wykorzystano powód podany jako pierwszy.

## 18. Spis tabel

Tabela 1 Przegląd systematyczny – Moore 2009/Connock 2007 [16, 42] .....	20
Tabela 2 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	24
Tabela 3 Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	30
Tabela 4 Charakterystyka interwencji (Trainer 2000, Van der Lely 2001) .....	38
Tabela 5 Charakterystyka punktów końcowych (Trainer 2000, Van der Lely 2001) .....	39
Tabela 6 Wyniki skuteczności klinicznej: normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy (populacja ogółem), PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (Trainer 2000) .....	43
Tabela 7 Wyniki skuteczności klinicznej: normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy - analiza w podgrupie pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (data on file) .....	44
Tabela 8 Wyniki skuteczności klinicznej: procentowa zmiana stężenia IGF-1 w surowicy (populacja ogółem) PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (Trainer 2000) .....	45
Tabela 9 Wyniki skuteczności klinicznej: procentowa zmiana stężenia IGF-1 w surowicy - analiza w podgrupie pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (data on file) .....	46
Tabela 10 Wyniki skuteczności klinicznej: zmiany w objętości guza, PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (Trainer 2000) .....	47
Tabela 11 Wyniki skuteczności klinicznej: jakość życia wg kwestionariusza SSSA, PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (Trainer 2000) .....	49
Tabela 12 Wyniki skuteczności klinicznej: zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich, PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (Trainer 2000) .....	51
Tabela 13 Wyniki bezpieczeństwa: utraty pacjentów z badania, PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (Trainer 2000) .....	52
Tabela 14 Wyniki bezpieczeństwa: poważne zdarzenia niepożądane, PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (Trainer 2000) .....	53
Tabela 15 Wyniki bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (Trainer 2000) .....	53
Tabela 16 Skuteczność kliniczna-normalizacja stężenia IGF-1 po 12 msc lub dłuższym okresie obserwacji; PEG (Van der Lely 2001) .....	55
Tabela 17 Skuteczność kliniczna - średnia zmiana stężenia IGF-1 w surowicy po 6, 12 i 18 msc okresie obserwacji; PEG (Van der Lely 2001) .....	56
Tabela 18 Skuteczność kliniczna-średnia zmiana objętości guza przysadki; PEG (Van der Lely 2001) .....	56
Tabela 19 Skuteczność kliniczna- parametry laboratoryjne związane z rozwojem cukrzycy po 6, 12 i 18 msc okresie obserwacji; PEG (Van der Lely 2001) .....	57
Tabela 20 Bezpieczeństwo-zdarzenia niepożądane występujące u przynajmniej 10% pacjentów; PEG (Van der Lely 2001) .....	58
Tabela 21 Bezpieczeństwo-parametry laboratoryjne, parametry życiowe; PEG (Van der Lely 2001) .....	59
Tabela 22 Analiza skuteczności praktycznej: normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy z badań dla PEG w monoterapii .	69
Tabela 23 Wyniki skuteczności: zmiana stężenia IGF-1 w surowicy; PEG vs grupa kontrolna (Zgliczyński 2007) .....	74
Tabela 24 Analiza skuteczności praktycznej: zmiana stężenia IGF-1 w surowicy dla PEG w monoterapii (µg/l) z badań obserwacyjnych .....	76

Tabela 25 Analiza skuteczności praktycznej: zmiana stężenia IGF-1 w surowicy (krotności ULN i SDS) dla PEG w monoterapii z badań obserwacyjnych .....	76
Tabela 26 Analiza skuteczności praktycznej: zmiany w objętości guza (ml, %) dla PEG w monoterapii z badań obserwacyjnych .....	79
Tabela 27 Wyniki skuteczności: jakość życia (kwestionariusz oceny objawów klinicznych akromegalii); PEG vs grupa kontrolna (Zgliczyński 2007) .....	81
Tabela 28 Analiza skuteczności praktycznej: jakość życia (ocena objawów choroby wg PASQ) dla PEG w monoterapii z badania GPOS (Sievers 2010) .....	83
Tabela 29 Skuteczność kliniczna – metabolizm glukozy (HbA1c, FPG) dla PEG w monoterapii (Zgliczyński 2007, Marazuela 2009, GPOS-Berg 2010) .....	85
Tabela 30 Skuteczność kliniczna – czynniki ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (profil lipidowy, BMI, nadciśnienie, wskaźnika ryzyka Framingham) dla PEG w monoterapii (GPOS – Berg 2010) .....	86
Tabela 31 Analiza profilu bezpieczeństwa: zgony z badań dla PEG w monoterapii .....	90
Tabela 32 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badań dla PEG w monoterapii .....	92
Tabela 33 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane dla PEG w monoterapii .....	96
Tabela 34 Wyniki bezpieczeństwa: działania, zdarzenia niepożądane; PEG vs grupa kontrolna (Zgliczyński 2007) .....	98
Tabela 35 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane (ogółem, związane z leczeniem) dla PEG w monoterapii .....	99
Tabela 36 Analiza profilu bezpieczeństwa: reakcje w miejscu iniekcji dla PEG w monoterapii .....	102
Tabela 37 Analiza profilu bezpieczeństwa: pozostałe zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów dla PEG w monoterapii .....	104
Tabela 38 Analiza profilu bezpieczeństwa: nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby dla PEG w monoterapii ...	106
Tabela 39 Działania niepożądane raportowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku Somavert® [15] .....	115
Tabela 40 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu Somavert® [15] .....	118
Tabela 41 Kwestionariusz SSSA, PASQ [43, 54, 66] .....	130
Tabela 42 ACROSTUDY [25] .....	131
Tabela 43 ACROSTUDY [64] .....	133
Tabela 44 GPOS [3] .....	135
Tabela 45 GPOS [60] .....	136
Tabela 46 Trainer 2000 [66] .....	136
Tabela 47 Van der Lely 2001 [74] .....	141
Tabela 48 Zgliczyński 2007 [77] .....	143
Tabela 49 Basavilbaso 2010 [2] .....	145
Tabela 50 Buhk 2010 [11] .....	147
Tabela 51 Bianchi 2013 [5] .....	149
Tabela 52 Marazuela 2009 [35] .....	151
Tabela 53 Marazuela 2011 [36] .....	153
Tabela 54 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 06.02.2018 r.) .....	155
Tabela 55 Embase (data ostatniego wyszukiwania 06.02.2018 r.) .....	155
Tabela 56 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 06.02.2018 r.) .....	156

Tabela 57 <i>ClinicalTrials.gov</i> (data ostatniego wyszukiwania 06.02.2018 r.) .....	156
Tabela 58 <i>EU Clinical Trials Register</i> (data ostatniego wyszukiwania 06.02.2018 r.) .....	156
Tabela 59 Charakterystyka nieopublikowanych badań .....	157
Tabela 60 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [33] .....	161
Tabela 61 Ocena wiarygodności badań RCT za pomocą skali JADAD ( <i>Trainer 2000</i> ) .....	162
Tabela 62 Ocena wiarygodności badań wg <i>Cochrane Handbook</i> [31] .....	163
Tabela 63 Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	164
Tabela 64 Ocena badania ( <i>Zgliczyński 2007, Bianchi 2013, Berg 2010</i> ) za pomocą skali NOS (max: 10 gwiazdek),.	167
Tabela 65 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej) .....	168
Tabela 66 Ocena wiarygodności badań wg NICE ( <i>Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, Marazuela 2011, Buhk 2010, ACROSTUDY-Freda 2015, Van der Lely 2001, Sievers 2010, Strasburger 2018</i> ) .....	169
Tabela 67 Kryteria Cook'a .....	170
Tabela 68 Skala AMSTAR [58] .....	170
Tabela 69 Ocena przeglądów systematycznych wg Skali AMSTAR ( <i>Moore 2009/Connock 2007</i> ).....	172
Tabela 70 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [55] .....	173
Tabela 71 Formularz ekstrakcji danych; <i>Data Collection Form (DCF)</i> .....	176
Tabela 72 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych .....	176
Tabela 73 Formularz ekstrakcji danych ciągłych.....	176



## 19. Spis wykresów

Wykres 1 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy ( <i>Trainer 2000</i> ) .....	35
Wykres 2 Diagram oceny wiarygodności badania włączonego do analizy ( <i>Trainer 2000</i> ) .....	35
Wykres 3 Metaanaliza odsetka przypadków normalizacji stężenia IGF-1 dla 6-miesięcznego okresu obserwacji; pegwisolant w monoterapii ( <i>Basavilbaso 2010, Buhk 2010, ACROSTUDY</i> ).....	71
Wykres 4 Metaanaliza odsetka przypadków normalizacji stężenia IGF-1 dla 12-miesięcznego okresu obserwacji; pegwisolant w monoterapii ( <i>Buhk 2010, ACROSTUDY, GPOS</i> ).....	72
Wykres 5 Metaanaliza odsetka przypadków normalizacji stężenia IGF-1 dla 24-miesięcznego okresu obserwacji; pegwisolant w monoterapii ( <i>Buhk 2010, ACROSTUDY, Marazuela 2011</i> ).....	73
Wykres 6 Metaanaliza odsetka przypadków normalizacji stężenia IGF-1 dla co najmniej 5-letniego okresu obserwacji; pegwisolant w monoterapii ( <i>Bianchi 2013, ACROSTUDY</i> ).....	74
Wykres 7 Metaanaliza odsetka zgonów; pegwisolant w monoterapii ( <i>ACROSTUDY, Marazuela 2011</i> ) .....	91
Wykres 8 Metaanaliza odsetka przypadków utraty pacjentów ogółem; pegwisolant w monoterapii, ( <i>Marazuela 2009, Buhk 2010 oraz Marazuela 2011</i> ) .....	93
Wykres 9 Metaanaliza odsetka przypadków wystąpienia przerwania leczenia z powodu AEs; pegwisolant w monoterapii ( <i>Basavilbaso 2010, Marazuela 2009</i> ).....	94
Wykres 10 Metaanaliza odsetka przypadków wystąpienia przerwania leczenia z powodu SAEs; pegwisolant w monoterapii ( <i>Basavilbaso 2010, ACROSTUDY</i> ) .....	95
Wykres 11 Metaanaliza odsetka przypadków wystąpienia SAEs; pegwisolant w monoterapii ( <i>Basavilbaso 2010, ACROSTUDY</i> ).....	97
Wykres 12 Metaanaliza odsetka przypadków wystąpienia zdarzenia niepożądane ogółem; pegwisolant w monoterapii ( <i>Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, ACROSTUDY, GPOS-Sievers 2010</i> ).....	100
Wykres 13 Metaanaliza odsetka przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ADR); pegwisolant w monoterapii ( <i>Basavilbaso 2010, ACROSTUDY</i> ) .....	101
Wykres 14 Metaanaliza odsetka przypadków wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; pegwisolant w monoterapii ( <i>Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, ACROSTUDY, Bianchi 2013</i> ) .....	103
Wykres 15 Metaanaliza odsetka przypadków wystąpienia podwyższonych wartości enzymów wątrobowych; pegwisolant w monoterapii ( <i>ACROSTUDY, Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, Bianchi 2013, GPOS-Sievers 2010</i> ).....	107

## 20. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Basavilbaso García N, Guitelman M, Nagelberg A et al. Experience from the Argentine Pegvisomant Observational Study: preliminary data. *Front Horm Res.* 2010;38:42-9.
3. 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.
4. Bernabeu I, Pico A, Venegas E et al.; Spanish ACROSTUDY Group. Safety of long-term treatment with Pegvisomant: analysis of Spanish patients included in global ACROSTUDY. *Pituitary.* 2016 Apr;19(2):127-37.
5. Bianchi A, Valentini F, Iuorio R et al. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013 Jun 21; 32:40.
6. 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.
7. Brue T, Castinetti F, Lundgren F et al.; ACROSTUDY investigators. Which patients with acromegaly are treated with pegvisomant? An overview of methodology and baseline data in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2009 Nov;161 Suppl 1, S11-7.
8. Brue T. ACROSTUDY: Status Update on 469 Patients. *Horm Res.* 2009 Jan;71 Suppl 1:34-8.
9. Buchfelder M, Schläpfer S, Droste M, Mann K, Saller B, Brübach K, Stalla GK, Strasburger CJ; German Pegvisomant Observational Study. The German ACROSTUDY: past and present. *Eur J Endocrinol.* 2009 Nov;161 Suppl 1:S3-S10.
10. Buchfelder M, Weigel D, Droste M et al.; Investigators of German Pegvisomant Observational Study. Pituitary tumor size in acromegaly during pegvisomant treatment: experience from MR re-evaluations of the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol.* 2009 Jul;161(1):27-35.
11. Buhk JH, Jung S, Psychogios MN et al. Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;95(2):552-8.
12. Cannavo S, Bogazzi F, Colao A et al.; "Italian Acrostudy Group". Does pegvisomant treatment expertise improve control of resistant acromegaly? The Italian ACROSTUDY experience. *J Endocrinol Invest.* 2015 Oct;38(10):1099-109.
13. Chanson P, Brue T, Delemer B et al.; Médecins de l'Étude ACROSTUDY. Pegvisomant treatment in patients with acromegaly in clinical practice: The French ACROSTUDY. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015 Dec;76(6):664-70.
14. Chanson P., et al., French consensus on the management of acromegaly, *Annales d'Endocrinologie* 70 (2009) 92-106
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Somavert®. Last updated: 14/07/2017: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000409/WC500054629.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000409/WC500054629.pdf)
16. Connock M, Adi Y, Bayliss S, Moore D. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration, Department of Public Health and Epidemiology. The University of Birmingham 2007. Report number 64.
17. Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med.* 1997 Aug 1;127(3):210-6.

18. Cordido F. i wsp., Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly, *Endocrinol Nutr.* 2013; 60(8): 457:e.1- 15.
19. Drake W, Parkinson C, Akker S et al. Successful treatment of resistant acromegaly with a growth hormone receptor antagonist. *Eur J Endocrinol.* 2001;145(4):451-456.
20. Drake W, Rowles S, Roberts M, et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(6):521-527.
21. Drake WM, Loureiro RA, Parkinson C, Monson JP, Besser GM, Trainer PJ. Disease activity in acromegaly may be assessed 6 weeks after discontinuation of pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* 2005 Jan;152(1):47-51.
22. Droste M, Domberg J, Buchfelder M2, Mann K, Schwanke A, Stalla G, Strasburger CJ. Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF1 levels. *Eur J Endocrinol.* 2014 Jul;171(1):59-68.
23. Fairfield WP, Sesmilo G, Katznelson L, Pulaski K, Freda PU, Stavrou S, Kleinberg D, Klibanski A. Effects of a growth hormone receptor antagonist on bone markers in acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2002;57(3):385-390.
24. Franck SE, Broer L, van der Lely AJ, Kamenicky P, Bernabéu I, Malchiodi E, Delhanty PJD, Rivadeneira F, Neggers SJMM. The Effect of the Exon-3-Deleted Growth Hormone Receptor on Pegvisomant-Treated Acromegaly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroendocrinology.* 2017;105(2):131-140.
25. Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N et al. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Endocr Pract.* 2015 Mar;21(3):264-74.
26. 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.
27. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
28. Grasso L, F. S. Aurilemma R. S. Pivonello R. Colao A. Somatostatin analogs, cabergoline and pegvisomant: comparing the efficacy of medical treatment for acromegaly. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism (2017) 12:1 (73-85).*
29. Grottolli S, Maffei P, Bogazzi F et. ACROSTUDY: the Italian experience. *Endocrine.* 2015 Feb;48(1):334-41.
30. Herman-Bonert VS, Zib K, Scarlett JA et al. Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug;85(8):2958-61.
31. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated March 2011].*
32. Holdaway L., 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*
33. Jadad AR, Moore RA, Carroll D | In. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
34. 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.
35. Marazuela M, Lucas T, Alvarez-Escolá C et. Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: Its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. *Eur J Endocrinol.* 2009 Apr;160(4):535-42.
36. Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD, Lucas T, Alvarez-Escolá C, Manzanares R, Cameselle-Teijeiro J, Luque-Ramirez M, Luque RM, Fernandez-Rodríguez E, Castaño JP, Bernabeu I. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):E251-9.
37. Materiały udostępnione przez Firmę Zlecającą (*data of file*).
38. Melmed S, Colao A, Barkan A et al. Guidelines for Acromegaly Management: an Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1509-17.
39. Moher D, Cook DJ, Eastwood S | wsp. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Metaanalyses. *Lancet.* 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896-900.



40. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006–12.
41. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PloS Med* 6(6). [http://www.google.pl/url?sa=t&rc=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIQfjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furl%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002147.s001&ei=mySOUqH3GdCVbOeAm4CwBA&usq=AFOiCNEO-oXB7KoPyMaaFtDMnaov5hAemw&sig2=ELA60CvJL6YJSid\\_IStwVA&bvm=by.58187178.d.ZG4](http://www.google.pl/url?sa=t&rc=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIQfjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furl%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002147.s001&ei=mySOUqH3GdCVbOeAm4CwBA&usq=AFOiCNEO-oXB7KoPyMaaFtDMnaov5hAemw&sig2=ELA60CvJL6YJSid_IStwVA&bvm=by.58187178.d.ZG4)
42. Moore DJ, Adi Y, Connock MJ, Bayliss S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation. *BMC Endocr Disord*. 2009 Oct 8;9:20
43. Neggers SJ van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Janssen JA, Badiá X, Webb SM, van der Lely AJ. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3853-9.
44. NUEVO HTA. Konsultacje merytoryczne dotyczące leczenia pacjentów z akromegalią. Kraków 2018 r.
45. NUEVOHTA. Analiza problemu decyzyjnego. Pegwisomant (Somavert®) w leczeniu akromegalii. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
46. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105).
47. Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ, Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ; Gender, body weight, disease activity, and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007, 92:190-195.
48. Parkinson C, Drake WM, Wierlinga G, Yates AP, Besser GM, Trainer PJ. Serum Iipoprotein changes following IGF-I normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Mar;56(3):303-11.
49. Parkinson C, Flyvbjerg A, Trainer PJ. High levels of 150-kDa insulin-like growth factor binding protein three ternary complex in patients with acromegaly and the effect of pegvisomant-induced serum IGF-I normalization. *Growth Horm IGF Res*. 2004 Feb;14(1):59-65.
50. Parkinson C, Kassem M, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Trainer PJ. Pegvisomant-induced serum insulin-like growth factor-I normalization in patients with acromegaly returns elevated markers of bone turnover to normal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5650-5.
51. Parkinson C. Blackwell Publishing Ltd. The effect of pegvisomant-induced serum IGF-I normalization on serum leptin levels in patients with acromegaly. *Clinical Endocrinology* (2003) 59, 168–174
52. Pegvisomant we wskazanlu 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](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/018/RPT/Raport_Pegvisomant_AOTM-BP-431-2-2014.pdf)
53. Projekt programu lekowego: „LECZENIE AKROMEGALII PEGWISOMANTEM (ICD-10 E22.0)” dostarczony przez firmę Zlecającą (Pfizer).
54. Rowles S., Badiá 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.
55. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
56. Schrelber I, Buchfelder M, Droste M et al.: German Pegvisomant Investigators. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol*. 2007 Jan;156(1):75-82.



57. Sesmilo G, Fairfield WP, Katznelson L, Pulaski K, Freda PU, Bonert V, Dimaraki E, Stavrou S, Vance ML, Hayden D, Kilbanski A. Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1692-9.
58. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62: 1013-1020.
59. Sievers C, Baur DM, Schwanke A, Buchfelder M, Droste M, Mann K, Stalla GK. Prediction of therapy response in acromegalic patients under pegvisomant therapy within the German ACROSTUDY cohort. *Pituitary.* 2015 Dec;18(6):916-23.
60. Sievers C, Brübach K, Saller Bet al.; German Pegvisomant Investigators. Change of symptoms and perceived health in acromegalic patients on pegvisomant therapy: a retrospective cohort study within the German Pegvisomant Observational Study (GPOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Jul;73(1):89-94.
61. Skaja NICE. Quality assessment for Case series. <https://www.nice.org.uk/guidance/og3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
62. Somavert (pegvisomant) w leczeniu akromegalii – Raport ws. Oceny świadczenia opieki zdrowotnej - Warszawa, styczeń 2011 - [http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-09-2011-pegvisomant/OT\\_0396\\_SOMAVERT\\_\[Pegvisomant\].pdf](http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-09-2011-pegvisomant/OT_0396_SOMAVERT_[Pegvisomant].pdf)
63. Strasburger CJ, Buchfelder M, Droste M et al.; German Pegvisomant Investigators. Experience from the German pegvisomant observational study. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:70-3.
64. Strasburger CJ, Mattsson AF, Wilton P, Aydin F, Hey-Hadavi J, Biller BMK. Increasing Frequency of Combination Medical Therapy in the Treatment of Acromegaly with the GH Receptor Antagonist Pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* 2018 Jan 25. pii: EJE-17-0996.
65. Szczeklika A. Interna Szczeklika 2017. Medycyna Praktyczna 2017
66. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med.* 2000 Apr 20;342(16):1171-7.
67. Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Oct;71(4):549-57
68. Trainer PJ. ACROSTUDY: the first 5 years. *Eur J Endocrinol.* 2009 Nov;161 Suppl 1:S19-24.
69. 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
70. Tritos NA, Chanson P, Jimenez C, King D, Jönsson PJG, Kilbanski A, Biller BM. Effectiveness of first-line pegvisomant monotherapy in acromegaly: an ACROSTUDY analysis. *Eur J Endocrinol.* 2017 Feb;176 (2):213-220.
71. 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.
72. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):1589-97.
73. van der Lely AJ, Gomez R, Heissler JF, Åkerblad AC, Jönsson P, Camacho-Hübner C, Koitowska-Hägström M. Pregnancy in acromegaly patients treated with pegvisomant. *Endocrine.* 2015 Aug;49(3):769-73.
74. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet.* 2001 Nov 24;358(9295):1754-9.
75. van der Lely AJ, Jönsson P, Wilton P, Åkerblad AC, Cara J, Ghigo E. Treatment with high doses of pegvisomant in 56 patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2016 Oct;175(4):239-45.
76. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
77. Zgliczyński W, Zdunowski P. Pegvisomant—growth hormone receptor antagonist in the treatment of acromegaly. *Endokrynol Pol.* 2007 Sep-Oct;58(5):408-16.