

Załącznik do uzupełnienia do raportu HTA

Pegwisomant (*Somavert*[®]) w leczeniu
dorosłych pacjentów z akromegalią

1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI	2
2.	WKŁAD PRACY	3
3.	CEL OPRACOWANIA (UZUPEŁNIENIA)	4
4.	PRZEGLĄD OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	6
5.	METODYKA DLA BADAŃ PIERWOTNYCH.....	8
5.1.	Wynik wyszukiwania dla pasyreotydu (PRISMA).....	10
5.2.	Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych	11
6.	OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ I PRAKTYCZNEJ PEGWISOMANTU W PORÓWNANIU Z PASYREOTYDEM	13
6.1.	Wynik wyszukiwania	13
6.2.	Heterogeniczność metodologiczna (RCT).....	16
6.3.	Heterogeniczność kliniczna (RCT).....	19
6.4.	Dodatkowe dane z badań innych niż RCT	24
6.5.	Analiza jakościowa wyników PEG vs PAS	26
6.5.1.	Skuteczność kliniczna	28
6.5.2.	Bezpieczeństwo	33
6.5.3.	Gospodarka węglowodanowa	38
6.6.	Podsumowanie.....	42
7.	ANALIZA EKONOMICZNA - UZUPEŁNIENIE.....	45
7.1.	Metodyka	45
7.2.	Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej.....	46
8.	ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA - UZUPEŁNIENIE	48
9.	ZAŁĄCZNIKI	49
9.1.	Strategie wyszukiwania	49
9.2.	Strategia wyszukiwania (badania nieopublikowane, serwisy internetowe).....	51
9.3.	Badania nieopublikowane.....	51
9.4.	Ocena wiarygodności badań	51
9.4.1.	Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych za pomocą skali JADAD.....	51
9.4.2.	Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych wg kryteriów <i>Cochrane Handbook</i>	53
9.4.3.	Skala NICE	54
10.	LISTA BADAŃ WYKLUCZONYCH (PAS).....	55
11.	SPIS TABEL	57
12.	SPIS WYKRESÓW	59
13.	REFERENCJE.....	60

2. Wkład pracy

[REDACTED]	
[REDACTED]	Załącznik do uzupełnienia analizy efektywności klinicznej* dla produktu leczniczego (<i>Somavert</i> ®) pegwisomant w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią.
[REDACTED]	Załącznik do uzupełnienia analizy efektywności klinicznej* dla produktu leczniczego (<i>Somavert</i> ®) pegwisomant w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią.
[REDACTED]	Załącznik do uzupełnienia anally ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego (<i>Somavert</i> ®) pegwisomant 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.

Data zakończenia analizy: 25.07.2018 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. Cel opracowania (uzupełnienia)

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej i kosztowej pegwisomantu (*Somavert*[®]) względem pasyreotydu (*Signifor*[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których leczenie dostępnymi analogami somatostatyny (ang. *somatostatin analog*, SSA) nie powodowało normalizacji IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

Powyższy dokument stanowi odpowiedź na prośbę AOTMiT w zakresie przedstawienia dodatkowego porównania z produktem leczniczym *Signifor*[®] (pasyreotydyd), który w dniu 01.05.2018 r. (tj. po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla pegwisomantu) został objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0)”.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o systematyczny przegląd literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. [1, 36]

W pierwszej kolejności zostanie wykonany przegląd systematyczny opracowań wtórnych, w których porównywano przedmiotowe interwencje. Następnie zostanie przeprowadzony przegląd badań pierwotnych najwyższej wiarygodności. W przypadku braku badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących przedmiotowe interwencje, kolejnym krokiem raportu będzie przeprowadzenie analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną.

W przypadku porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną planowano wykorzystać uogólnioną metodę Buchera (opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*” CADTH March 2009 [21]). W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego zostanie przeprowadzona analiza jakościowa wyników (proste zestawienie badań bez dostosowania, ang. *naive comparison*). [1]

Należy w tym miejscu wyraźnie podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. A zatem, wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

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.

Założenia analizy ekonomicznej przedstawiono w rozdziale 7.

Szczegółowe dane w zakresie ocenianej interwencji (*Somavert*[®]) znajdują się w aktualnym raporcie HTA będącym przedmiotem oceny AOTMIT [31, 32, 33].

4. 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.

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak: *MEDLINE* (przez PubMed), *EMBASE*, *Cochrane Library* (załącznik 9.1).

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dnia 16.07.2018 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:

Kryteria włączenia:

- Populacja: dorośli pacjenci z akromegalią po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (tj. leczenie operacyjne / radioterapia/ analogii somatostatyny);
- Interwencja: pegwisomant (PEG) podawany we wstrzyknięciu podskórnym (niezależnie od dawkowania i schematu podawania);
- Komparator: pasyreotyd (PAS) podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg lub 60 mg co 28 dni. ;
- 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, jakość 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* [12].

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia 1 przeglądu systematycznego *Leonart 2018* [24], w którym przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej

m.in. porównywanych technologii (tj. pegwisomantu, pasyreotydu) na podstawie analizy sieciowej (pośredniej) w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną akromegalią. Badanie wtórne *Leonart 2018* nie może stanowić podstawy niniejszego opracowania, ponieważ kryteria selekcji w zakresie populacji są zbyt szerokie w kontekście rozpatrywanego problemu decyzyjnego (brak wyników dla populacji pacjentów z akromegalią po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia). Mając powyższe na uwadze, autorzy raportu odstąpili od przedstawienia jego wyników.

Należy podkreślić, iż w ramach analizowanych interwencji autorzy badania *Leonart 2018* nie odnaleźli badań klinicznych bezpośrednio porównujących oceniane interwencje.

Autorzy przeprowadzili ponadto weryfikację odniesień bibliograficznych zawartych w badaniach wtórnych zidentyfikowanych dla pegwisomantu oraz pasyreotydu. Szczegółowe dane dotyczące zidentyfikowanych opracowań wtórnych w zakresie ocenianej interwencji (*Somavert*[®]) znajdują się aktualnym przeglądem systematycznym będącym przedmiotem oceny AOTMIT [31]. Z kolei w przypadku pasyreotydu odnaleziono 1 badanie wtórne *NHS England 2016* [30] (przedstawione w AWA dla leku *Signifor*[®] z dn. 22.09.2017 [2]).

5. Metodyka dla badań pierwotnych

Szczegóły dotyczące zastosowanej metodyki opracowań pierwotnych przedstawiono w przeglądzie systematycznym dla pegwisomantu (*Somavert*[®]) będącym przedmiotem oceny AOTMiT [31]. Poniżej przedstawiono zastosowane podejście (w tym kryteria włączenia) w przypadku poszerzenia raportu o wskazany przez analityków Agencji komparator, tj. pasyreotydu (*Signifor*[®]).

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie pegwisomantu względem pasyreotydu w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

W związku z powyższym, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań pierwotnych dla technologii alternatywnej (pasyreotydu) (szczegóły dotyczące zastosowanej strategii wyszukiwania dla pasyreotydu przedstawiono w załączniku 9.1), celem przeprowadzenia analizy pośredniej lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (w przypadku braku możliwości jej przeprowadzenia).

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona według opracowanego wcześniej formularza i wykonana niezależnie przez dwie osoby (M.B.; J.J.). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (M.K.). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe). Na poziomie selekcji abstraktów zastosowano ograniczenie do publikacji w języku: polskim, angielskim. Wyszukiwanie dla technologii alternatywnej przeprowadzono do dnia 16.07.18 r.

Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak:

- Rejestry kliniczne: *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) oraz rejestr *EU Clinical Trials Register* (www.clinicaltrialsregister.eu) (wyniki dla PAS zostały przedstawione w rozdziale 5.2); data odcięcia przeprowadzonego wyszukiwania: 16.07.2018 r.);
- Odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych.

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]

Kryteria włączenia badań klinicznych dla rozpatrywanej technologii alternatywnej (PAS) były następujące:

- Populacja: dorośli pacjenci z akromegalią po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (tj. leczenie operacyjne / radioterapia/ analogii somatostatyny).

Należy zauważyć, iż ww. populacja jest przedstawiona z dużego poziomu ogólności podyktowanego różnicami we wskazaniach obu leków (patrz tabela poniżej).

Parametr	PEGWISOMANT	PASYREOTYD*±
Populacja	Dorośli pacjenci z rozpoznaną akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i/lub radioterapię była niewystarczająca, i u których leczenie dostępnymi analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1 lub taka forma terapii nie była przez nich tolerowana.	Dorośli pacjenci z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem.
Komentarz	Mając powyższe na uwadze, do przeglądu będą włączane badania, które miały szerszą zdefiniowaną populację (tj. pacjenci ze zdiagnozowaną akromegalią po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia), celem zidentyfikowania wszystkich dowodów naukowych dla porównywanych technologii.	

*Szczegóły dotyczące populacji przedstawiono w programie lekowym B.99 [34]; ±Dopuszcza się włączenie badań RCT, w których nie więcej niż 15% uwzględnionych pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie pegwisolantem – powyższy zapis wynika z braku badań RCT w analizowanej populacji pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia PEG

- Interwencja: pasyreotyd podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg lub 60 mg co 28 dni.
- Komparator: technologia o skuteczności placebo (tj. placebo¹ lub kontynuacja leczenia analogami somatostatyny (pomimo, iż wcześniej nie wykazały one skuteczności).
- Punkty końcowe: normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy, zmiany stężenia IGF-1 w surowicy, rozmiar guza, ocena jakości życia, ocena z zakresu bezpieczeństwa (zgony, rezygnacje z badania, zdarzenia niepożądane).

¹ 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 [32].

- Typ badania: randomizowane badania kliniczne opublikowane w postaci pełnotekstowej, nierandomizowane badania kliniczne (w tym dotyczące efektywności praktycznej).

Dopuszczono możliwość włączenia nieopublikowanych danych i/lub danych opublikowanych w postaci abstraktów lub posterów konferencyjnych, w których prezentowano istotne dane dla analizowanych punktów końcowych lub wyników z przedłużonej fazy badań RCT,

Ilościowa synteza badań pierwotnych została wykonana przez autorów opracowania w programie *Review Manager 5.3* oraz przy użyciu programu *StatsDirect 3*. W przypadku, gdy wyniki zostały zaczerpnięte z innego źródła (np. AWA) podano odpowiedni przypis wraz z cytowaniem.

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi lub ciągłymi. Do oceny danych dychotomicznych obliczano parametry względne ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB). W przypadku, gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie obliczano parametry bezwzględne [1, 20]: NNT lub NNH. Parametry względne oraz bezwzględne zostały przedstawione wraz z 95% przedziałem ufności i/lub poziomem istotności. W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. *Peto odds ratio*). Do oceny danych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD) wraz z 95% przedziałem ufności. W zależności od dostępności danych obliczano różnicę średnich zmian końcowych lub/i różnicę średnich zmian względem wartości wyjściowych. [1, 20].

5.1. Wynik wyszukiwania dla pasyreotydu (PRISMA)

Wynik wyszukiwania (PRISMA) dla ocenianej interwencji przedstawiono w AKL Wnioskodawcy [28]. Poniżej przedstawiono jedynie wynik wyszukiwania dla pasyreotydu.

W procesie wyszukiwania dla pasyreotydu zidentyfikowano łącznie 556 abstraktów, z czego po usunięciu duplikatów do dalszej analizy selekcji włączono 501 pozycji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych.

Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty włączono 22 pozycje, wśród których kryteria włączenia do analizy pośredniej po stronie pasyreotydu spełniało 1 badanie RCT opisane w postaci: 2 publikacji pełnotekstowych (*Gadelha 2014, Schmid 2016*) wraz z fazą *extension* opisaną w postaci 2 abstraktów konferencyjnych (*Gadelha 2015, Gadelha 2017*) oraz 1 posteru (*Colao 2015*). Ponadto, zidentyfikowano 1 badanie nRCT (*Bronstein 2016*),

które stanowiło dodatkowe źródło danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PAS (faza przedłużona do badania *Colao 2014*). Nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej PAS. Należy podkreślić, iż autorzy opracowania włączali jedynie dane, które zostaną wykorzystane w zakresie analizy pośredniej porównującej PEG z PAS.

Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA [29], zgodnym z zaleceniami QUOROM [28]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był całkowity.

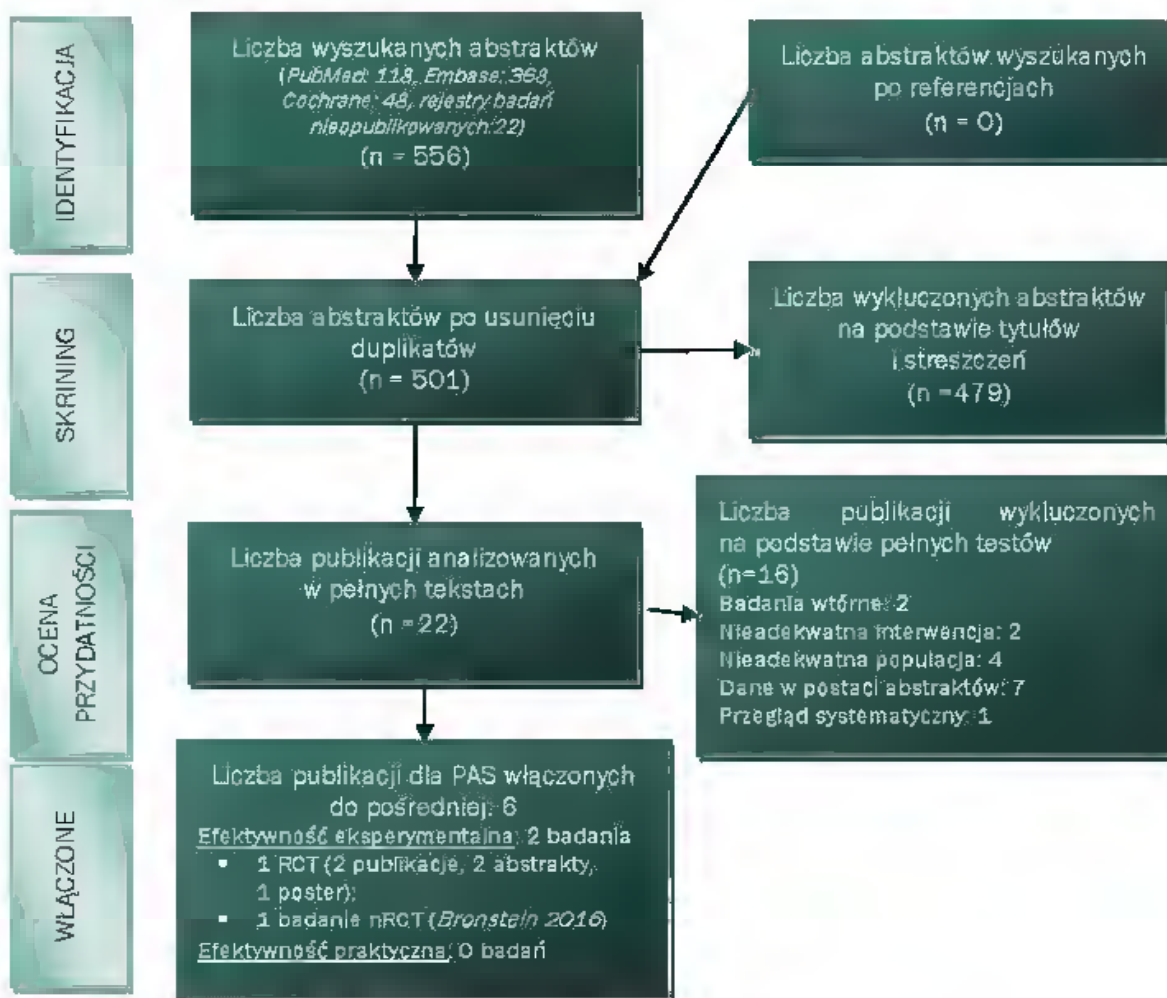


Diagram 1 Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA [29]

5.2. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

Wynik wyszukiwania badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji przedstawiono w AKL Wnioskodawcy [28]. Poniżej przedstawiono jedynie wynik wyszukiwania dla pasyreotydu.

W celu odnalezienia badań w toku i innych badań niepublikowanych dla pasyreotydu przeszukano również rejestry badań klinicznych: rejestr

ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) oraz rejestr *EU Clinical Trials Register* (www.clinicaltrialsregister.eu).

Wyszukiwania przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „*Pasireotide and acromegaly*”. Ostatnie wyszukiwania przeprowadzono do dn. 16.07.2018 r. Informacje dotyczące niniejszej strategii przedstawiono w załączniku 9.3.

W bazie *ClinicalTrials.gov* zidentyfikowano łącznie 11 trafień (6 zakończonych „*completed*”, 2 w fazie rekrutacji pacjentów, 1 badanie zatwierdzone do marketingu, 2 trwające, nierekrutujące pacjentów do badania).

W rejestrze *EU Clinical Trials Register* zidentyfikowano 11 badań analizujących interwencję jaką jest pasyreotyd.

Analizowano wyłącznie badania w których populację stanowili pacjenci z akromegalią stosujący PAS w dawce 40 lub 60 mg co 28 dni (iniekcja domięśniowa). Szczegółowe informacje zamieszczono 9.3.

6. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej pegwisomantu w porównaniu z pasyreotydem

6.1. Wynik wyszukiwania

Nie odnaleziono badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących PEG względem PAS. A zatem, analizę efektywności klinicznej omawianych interwencji przeprowadzono etapowo:

- Identyfikacja badań klinicznych (RCT) dla PEG i PAS, w których leki były bezpośrednio porównywane ze wspólną grupą referencyjną, czyli technologią o skuteczności placebo (tj. placebo lub kontynuacją leczenia analogami somatostatyny);
- Ocena zasadności przeprowadzenia analizy pośredniej w zakresie parametrów metodologicznych oraz klinicznych (heterogeniczność metodologiczna i kliniczna);
- Wyniki ilościowe przeprowadzonego porównania pośredniego metodą Buchera lub w przypadku stwierdzenia istotnych heterogeniczności, analiza jakościowa wyników (proste zestawienie badań bez dostosowania, ang. *naïve comparison*);
- Podsumowanie uzyskanych wyników (wnioski).

Należy podkreślić, że w ramach niniejszego uzupełnienia nie prezentowano ponownie danych (tj. charakterystyk wyjściowych, metodyki włączonych badań, interwencji, uwzględnionych punktów końcowych oraz uzyskanych wyników) dla porównania PEG vs grupa kontrolna, przedstawionych w przeglądzie systematycznym będącym aktualnie przedmiotem oceny AOTMIT [31]. Natomiast w przypadku danych dla PAS dostępna jest zweryfikowana przez analityków Agencji analiza weryfikacyjna dla leku *Signifor®* [2]), na którą autorzy niniejszego uzupełnienia będą się powoływać.

Poniżej przedstawiono zidentyfikowane dowody naukowe dla analizowanych interwencji ze względu na poziom wiarygodności:

- Randomizowane badania kliniczne wraz z fazą *extension*

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) u pacjentów z akromegalią w okresie obserwacji wynoszącym 12 tyg. [REDACTED]

[REDACTED] Odnaleziono również publikację *van der Lely 2001* [74], w której przedstawiono dalszą obserwację (faza *extension*) tych chorych w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy.

W przypadku danych dla pasyreotydu, odnaleziono również 1 randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych PAOLA (typ IIA wg AOTMIT), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa PAS w dwóch dawkach: 40 mg lub 60 mg co 28 dni względem SSA (oktreotyd o powolnym uwalnianiu w dawce 30 mg co 28 dni lub lanreotyd Autogel w dawce 120 mg co 28 dni) podawanych przez 24 tyg. w populacji pacjentów z akromegalią, nieskutecznie leczonych SSA. Pacjenci, którzy ukończyli badanie PAOLA (z wykluczeniem pacjentów leczonych za pomocą SSA, którzy uzyskali kontrolę biochemiczną na koniec badania RCT) mogli kontynuować leczenie w ramach przedłużonej fazy badania (*extension*). Wyniki fazy *extension* przedstawiono jedynie w postaci abstraktów (*Gadelha 2015*, *Gadelha 2017*) oraz posteru konferencyjnego (*Colao 2015*). Maksymalny okres obserwacji fazy *extension* wynosi 30 miesięcy (2,5 roku) i został przedstawiony w abstrakcie *Gadelha 2017*.

Autorzy uzupełnienia uwzględnili jedynie te abstrakty/postery, w których uwzględniono wyniki istotne z punktu widzenia przeprowadzanej analizy.

Dodatkowe dane dot. efektywności ekperymentalnej

Odnaleziono również fazę przedłużoną do randomizowanego badania *Colao 2014*², w której część ocenianych pacjentów jest po niepowodzeniu SSA (OCT LAR). W niniejszym uzupełnieniu przedstawiono jedynie dane dotyczące tej grupy pacjentów, które zostały przedstawione w pełnotekstowej publikacji *Bronstein 2016*.

Efektywność praktyczna

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 8 badań obserwacyjnych (z lub bez grupy kontrolnej) oceniających monoterapię leczenia pegwisomantem w zmiennych dawkach (dopasowanych do

² Badanie *Colao 2014* jest randomizowaną, podwójnie zaslepiłą próbą kliniczną, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa PAS względem OCT LAR w populacji pacjentów z akromegalią, uprzednio nieleczonych farmakologicznie (badanie wyłączone z opracowania ze względu na nieadekwatną populację)

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). Należy podkreślić, iż prezentowane wyniki w badaniu obserwacyjnym *Zgliczyński 2007* są pierwszą w Polsce analizą skuteczności leczenia pegwisomantem w przypadkach akromegalii odpornej na analogi somatostatyny.

Nie zidentyfikowano natomiast badań analizujących efektywność rzeczywistą pasyreotydu.

Szczegółowe charakterystyki dotyczące włączonych badań dla PAS zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla leku *Signifor®* [2] (AWA, rozdz. 4.1.3.1, tab. 14, str. 21).

Poniżej przedstawiono zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej dla porównania PEG vs PAS.

Tabela 1 Zestawienie badań włączonych do analizy PEG vs PAS

Badanie	Publikacja	Typ	Okres obserwacji	Referencja	
Efektywność kliniczna (eksperymentalna)					
PEG	<i>Trainer 2000</i>	<i>Trainer 2000</i>	RCT	12 tyg.	[42]
		Materiały dodatkowe udostępnione przez Wnioskodawcę (<i>data on file</i>)			[27]
	<i>van der Lely 2001</i>	<i>van der Lely 2001</i>	nRCT (faza <i>extension</i>)	18 msc	[45]
	PAOLA	<i>Gadelha 2014</i> , <i>Schmid 2016</i>	RCT	24 tyg.	[16, 37]
PAS	<i>Colao 2015</i>	<i>Colao 2015^B</i> , <i>Gadelha 2015^A</i> , <i>Gadelha 2017^A</i>	nRCT (faza <i>extension</i>)	do 30 msc	[11, 14, 15]
	<i>Bronstein 2016</i>	<i>Bronstein 2016</i>	nRCT (faza <i>extension</i>)†	52-56 tyg.	[7]
Efektywność praktyczna (rzeczywista)					
PEG	GPOS	<i>Berg 2010</i>	Obserwacyjne z grupą kontrolną (retrospektywne)	12 msc	[4]
		<i>Sievers 2010</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)	12 msc	[39]
	ACROSTUDY	<i>Freda 2015</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	Średnia: 5,4±2,7 lat; zakres: 0-11 lat	[13]
		<i>Brue 2009a</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)		7 lat

Badanie	Publikacja	Typ	Okres obserwacji	Referencja
Zgliczyński 2007	Zgliczyński 2007	Obserwacyjne z grupą kontrolną (prospektywne)	28 tyg.	[46]
Bianchi 2013	Bianchi 2013	Obserwacyjne z grupą kontrolną (retrospektywne)	Mediana PEG w monoterapii: 51 msc, zakres: 15-72	[5]
Buhk 2010	Buhk 2010	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	24 miesiące	[9]
Marazuela 2011	Marazuela 2011	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej, przekrojowe (retrospektywne)	29 (± 20) miesiący (średnia)	[26]
Marazuela 2009	Marazuela 2009	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej, przekrojowe (retrospektywne)	22,7 \pm 11,2 miesiący (średnia)	[25]
Basavilbaso 2010	Basavilbaso 2010	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej	6 miesiący	[3]
PAS	Nie zidentyfikowano badań analizujących efektywność rzeczywistą PAS			

P – poster; A – abstrakt; † faza przedłużona do badania *Colao 2014*

6.2. Heterogeniczność metodologiczna (RCT)

Wiarygodność badań RCT włączonych do analizy porównawczej oceniano na podstawie skali Jadad oraz kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011*.

Zgodnie z wynikiem oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT w skali Jadad, oba badania (*Trainer 2000*, PAOLA) włączone do analizy pośredniej są wiarygodnym źródłem danych na temat efektywności klinicznej ocenianych technologii. Jedynie w przypadku eksperymentu PAOLA (dla omawianego porównania PAS vs SSA) punktacja została obniżona ze względu na brak zastosowania podwójnego zaślepienia (3/5 pkt. w skali Jadad).

Oba badania zaprojektowano jako randomizowane (typ IIA wg AOTMiT), wielośrodkowe próby kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych. W analizowanych publikacjach zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na: stężenie IGF-1 w surowicy (*Trainer 2000*) oraz wcześniejsze leczenie i stężenie GH (PAOLA). Dodatkowo, w próbie klinicznej PAOLA wskazano, że kod randomizacji został wygenerowany centralnie za pomocą systemu IVRS, zapewniając tym samym jego prawidłowe ukrycie. Informacje dotyczące utajenia kodu alokacji nie przedstawiono natomiast w badaniu *Trainer 2000* (ryzyko błędu selekcji w zakresie ukrycia kodu randomizacji – niejasne).

W badaniu *Trainer 2000* zastosowano metodę podwójnego zaślepienia (*double-blind*), a zatem zarówno pacjenci, jak i osoby przeprowadzające badanie nie byli świadomi przypisanej interwencji. Jediną osobą znającą przyporządkowanie do konkretnego leczenia był statystyk przygotowujący proces randomizacji. Z kolei w badaniu PAOLA, w zakresie analizowanego porównania PAS vs SSA nie zastosowano podwójnego zaślepienia (w badaniu wprawdzie zastosowano maskowanie, ale wyłącznie dla dawek pasyreotydu 40 mg i 60 mg nie stanowiło to jednak przedmiotu oceny). Na podstawie powyższych danych oceniono ryzyko błędu wykonania i detekcji, które w przypadku badania *Trainer 2000* jest niskie, a w przypadku badania PAOLA wysokie.

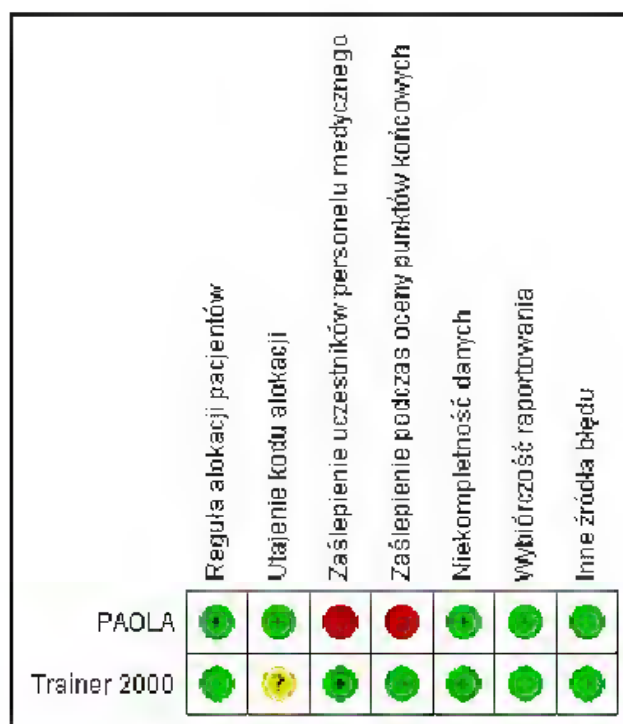
W ocenie analityków oba badania zostały zaprojektowane w metodyce *superiority* (wyzszości), celem wykazania przewagi odpowiednio pegwisomantu (*Trainer 2000*) / pasyreotydu (PAOLA) nad grupą kontrolną (tj. placebo / SSA w standardowych dawkach).

Wyniki pochodzące z próby klinicznej PAOLA dotyczące skuteczności zostały przedstawione na wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji (N=198 pacjentów: 65 osób do PAS 40, 65 osób do PAS 60, 68 osób do SSA), a zatem zachowana została analiza ITT. Natomiast w przypadku badania *Trainer 2000* dane dotyczące skuteczności nie zostały przedstawione dla populacji ITT. W analizie skuteczności nie uwzględniono jednego pacjenta (grupa kontrolna), który został usunięty z badania po 5 dniach, natomiast został on uwzględniony w analizie bezpieczeństwa.

W ocenie bezpieczeństwa reguła ITT została jedynie zachowana w badaniu *Trainer 2000* - wyniki przedstawiono dla wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do porównywanych grup terapeutycznych (N=112 pacjentów: 26 osób do PEG 10, 26 osób do PEG 15, 28 osób do PEG 20 oraz 32 pacjentów do grupy kontrolnej). Bezpieczeństwo z próby klinicznej PAOLA analizowano w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, oraz dla których dostępne były wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa (nie zachowano reguły ITT).

We wszystkich eksperymentach podano informację na temat utraty pacjentów z badania. Odsetki wystąpienia rezygnacji były niskie oraz porównywalne w obu grupach (w zakresie każdego z badań).

Na podstawie powyższych informacji określono ryzyko błędu systematycznego wg *Cochrane*. Przeprowadzona analiza wiarygodności dla analizowanych badań została przedstawiona na poniższych wykresach.



Wykres 1 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy pośredniej (*Trainer 2000, PAOLA*)



Wykres 2 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy pośredniej (*Trainer 2000, PAOLA*)

Podsumowując, jedynie w przypadku badania PAOLA potencjalnym źródłem błędu (błąd wykonania i detekcji) jest brak zastosowania podwójnego zaślepienia (*double-blind*). Z kolei w badaniu *Trainer 2000* za potencjalne źródło wypaczeń uznano brak informacji o utajeniu kodu alokacji (niejasne ryzyko błędu selekcji – ukrycie kodu alokacji).

Istotnym źródłem heterogeniczności jest zastosowany w włączonych badaniach okres obserwacji, który w badaniu *Trainer 2000* wynosił 12 tyg., z kolei w badaniu PAOLA był on 2-krotnie dłuższy, czyli wynosił 24 tyg. W związku z powyższym, pacjenci w badaniu dla pasyreotydu mają dwukrotnie więcej czasu na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (np. normalizacji IGF-1).

Podsumowując, zidentyfikowano różnice w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami (brak maskowania w badaniu PAOLA, różne okresy obserwacji), a tym samym odnotowano heterogeniczności metodologiczne utrudniające przeprowadzenie porównania pośredniego.

6.3. Heterogeniczność kliniczna (RCT)

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę wyjściową ocenianych populacji w przeprowadzonych porównaniach bezpośrednich (*Trainer 2000*, PAOLA) oraz kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badań włączonych do niniejszego porównania pośredniego.

Tabela 2 Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badań RCT: *Trainer 2000*, PAOLA

	<i>Trainer 2000</i>	PAOLA ^a
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klinicznie potwierdzona akromegalia (na podstawie objawów oraz obecności guza przysadki w obrazie tomografii komputerowej), którzy po drugiej wizycie skringowej* charakteryzowali się stężeniem IGF-1 w surowicy przynajmniej 1,3 razy wyższym niż górna granica normy (GGN), dopasowanej pod względem wieku; ▪ pacjenci po odstawieniu długodziałających SSA i agonistów dopaminy; ▪ pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 lat; ▪ niewystarczająca kontrola akromegalii definiowana jako średnie stężenie GH w 5-krotnych oznaczeniach w okresie 2h $> 2,5$ $\mu\text{g/l}$ i stężenia IGF-1 po dostosowaniu względem płci i wieku wynoszącym w surowicy 1,3 razy wyższym niż górna granica normy; ▪ monoterapia SSA (oktreotyd 30 mg lub lanreotyd 120 mg) przez co najmniej 6 msc przed skringiem; ▪ pacjenci stosujący SSA w skojarzeniu z antagonistami receptora hormonu wzrostu lub dopaminy, u których przerwano ich podawanie 8 tyg. przed skringiem; ▪ dozwolony zabieg chirurgiczny przysadki w wywiadzie.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjmowanie długo działających analogów somatostatyny w ciągu 12 tygodni poprzedzających fazę skringową badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kompresja skrzyżowania nerwu wzrokowego; ▪ napromieniowanie przysadki mózgowej w ciągu ostatnich 10 lat; ▪ schorzenia układu sercowo-naczyniowego; ▪ choroby wątroby (marskość wątroby, przewlekłe aktywne HCV, przewlekłe zapalenie wątroby) oraz nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych związanych z funkcjonowaniem wątroby; ▪ objawowa kamica żółciowa; ▪ słabo kontrolowana cukrzyca.

*2 wizyty skringowe 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.

Tabela 3 Charakterystyka wyjściowa uczestników badań włączonych do porównania pośredniego: PEG vs PAS przez wspólną grupę referencyjną technologie o skuteczności placebo (PL lub SSA)

Parametr	Trainer 2000				PAOLA		
	PEG 10	PEG 15	PEG 20	Grupa kontrolna	PAS 40	PAS 60	Grupa kontrolna
Liczebność grup, n	26	26	28	32	65	65	68
Wiek pacjentów w latach	47 (12) ¹	46 (15) ¹	48 (13) ¹	50 (15) ¹	46,0 (18,0 – 80,0)	45,0 (20,0 – 83,0)	46,5 (18,0 – 74,0)
Odsetek kobiet, %	42,3%	46,2%	46,4%	40,6%	58%	54%	56%
Odsetek mężczyzn, %	57,8%	53,8%	53,6%	59,4%	42%	46%	44%
Średni czas trwania choroby w latach, (SD)	8 lat (7) ¹	8 lat (7) ¹	8 lat (7) ¹	8 lat (8) ¹	bd	bd	bd
Mediana czasu od diagnozy w miesiącach (zakres)	bd	bd	bd	bd	50,0 msc (10,1-336,9) ²	54,5 msc (7,9; 356,6) ²	53,8 msc (8,1-357,4) ²
Średnie stężenie IGF-1 w ng/ml, (SD)	627 (251)	649 (293)	732 (205)	607 (288)	bd	bd	bd
Średni poziom IGF-1 (SD) [x GGNI]	bd	bd	bd	bd	2,6 (1,0)	2,8 (1,1)	2,9 (1,1)
Średnie stężenie GH w surowicy ng/ml (SD)	7,8 (10,5)	11,5 (23,1)	8,1 (10,6)	8,7 (20,1)	17,6 (35,8)	12,1 (21,8)	9,5 (12,0)
Średnie BMI, (SD)	31,2 (6,2)	31,9 (5,7)	30,2 (5,8)	30,6 (4,6)	bd	bd	bd
Średnia waga ciała w kg, (SD)	93,1 (19,6)	93,4 (18,2)	92,1 (21,9)	90,3 (24,2)	bd	bd	bd
Zabieg chirurgiczny (operacja)	85%	85%	82%	81%	77%	63%	60%
Radioterapia standardowa	42%	54%	54%	53%	3%	5%	7%
Radioterapia (nóż gamma)	0%	12%	4%	9%	bd	bd	bd
Wicześniejsza terapia, %	58%	81%	75%	75%	32%†	32%†	32%†
Agoniści dopaminy	58%	35%	50%	53%	11%	15%	15%
Pegwisomant (GHRH)	bd	bd	bd	bd			

1 – średnia (SD); 2 – mediana (zakres); †Kabergolina, dia bromokryptyna; GGNI - górna granica normy; bd – brak danych

Obie próby kliniczne przedstawiły zarówno kryteria włączenia/wyłączenia, jak również charakterystyki wyjściowe pacjentów.

W obu badaniach kryteria włączenia obejmowały pacjentów obu płci z potwierdzoną akromegalią. W badaniu *Trainer 2000* obecność akromegalii stwierdzono na podstawie objawów oraz obecności guza przysadki w obrazie tomografii komputerowej oraz stężenia IGF-1 w surowicy co najmniej 1,3 x GGN podczas pierwszej wizyty skriningowej (czyli przed okresem wymywania leków tj. agonistów dopaminy oraz SSA). W przypadku próby klinicznej PAOLA niewystarczającą kontrolę akromegalii definiowano jako GH >1 µg/ml oraz stężenie IGF-1 w surowicy >1,3 x GGN w okresie 30 dni przed skriningiem. Ponadto, do badań włączano pacjentów po uprzednim leczeniu m.in. długodziałającymi SSA.

Podsumowując, w przypadku badania *Trainer 2000* nie sprecyzowano, czy włączani pacjenci byli oporni na wcześniejsze leczenie (m.in. SSA). [REDACTED]

[REDACTED] Natomiast w przypadku próby klinicznej PAOLA populację docelową stanowili dorośli pacjenci z niewystarczającą kontrolowaną akromegalią, pomimo stosowania SSA (oktreotydu LAR w dawce 30 mg lub lanreotydu ATG w dawce 120 mg) przez okres co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Pacjenci mogli wcześniej stosować SSA w skojarzeniu z DA lub antagonistami receptora hormonu wzrostu (tj. pegwisomantem), aczkolwiek wymagane było odstawienie tych leków na 8 tyg. przed włączeniem do badania.

Dodatkowo, jedynie w ramach badania PAOLA kryteria włączenia obejmowały również parametr GH. Brak oceny tego parametru w badaniu *Trainer 2000*, wynika z faktu, że leczenie PEG nie wpływa na wydzielanie GH (ze względu na obwodowe działanie leku stężenie GH nie może służyć do oceny jego skuteczności). Niemniej jednak, do badania *Trainer 2000* włączano pacjentów z akromegalią, a potwierdzenie jej rozpoznania odbywa się na podstawie powszechnie przyjętych kryteriów klinicznych i biochemicznych (tj. IGF-1 powyżej górnej granicy normy dla płci i wieku oraz brak zahamowania wydzielania GH poniżej 1,0 µg/l).

Wśród kryteriów wyłączenia z badania PAOLA autorzy wymieniają: obecność ucisku na skrzyżowanie nerwów wzrokowych, napromieniowanie przysadki, choroby sercowo-naczyniowe, schorzenia wątroby oraz nieprawidłowości biochemiczne w tym zakresie, objawy kamicy żółciowej oraz słabo kontrolowana cukrzyca, natomiast z badania *Trainer 2000* wykluczano pacjentów, którzy przyjmowali długo działające analogi somatostatyny w ciągu

12 tygodni poprzedzających fazę skринingową badania. Przedstawione kryteria wyłączenia nie były zbieżne w włączonych do porównania pośredniego badaniach.

Do próby klinicznej *Trainer 2000* włączono 112 pacjentów (prawie 60% mężczyzn); średnia wieku tych pacjentów wyniosła 48 (SD: 14 lat) i [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei, w badaniu PAOLA udział wzięło łącznie 198 pacjentów z medianą wieku od 45 do 46,5 roku (prawie 60% kobiet) oraz medianą czasu od diagnozy wynoszącą ponad 4 lata. Należy zauważyć, iż w przypadku badania *Trainer 2000* średni czas trwania choroby był prawie 2-krotnie dłuższy od mediany czasu od diagnozy z badania PAOLA i wynosił 8 lat.

Spośród 112 pacjentów włączonych do badania *Trainer 2000*, 93 zostało poddanych zabiegowi chirurgicznemu przysadki mózgowej (ponad 80%), 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 wcześniejszego leczenia. Z kolei, w przypadku badania PAOLA wcześniejsze leczenie chirurgiczne otrzymało prawie 70%, radioterapię około 5%, pegwisomant (tj. ocenianą interwencję) prawie 15%.

[REDACTED]

Na podstawie powyższych danych, zidentyfikowano heterogeniczności kliniczne w zakresie populacji pacjentów włączonych do ww. badań, które są podyktowane ich różnicami w zakresie wskazań rejestracyjnych, jak również mechanizmów działania obu leków. Należy jednak zauważyć, iż oba leki są dedykowane populacji pacjentów po niepowiedzeniu wcześniejszego leczenia (tj. leczenie operacyjne / radioterapia/ analogii somatostatyny).

Autorzy raportu zidentyfikowali heterogeniczności kliniczne, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników z analizy pośredniej.

Poniżej przedstawiono opis zastosowanych interwencji.

Tabela 4 Charakterystyka interwencji w badaniach RCT włączonych do porównania pośredniego (*Trainer 2000, PAOLA*)

Parametr	<i>Trainer 2000</i>	<i>PAOLA</i>
Schemat badania	PEG 10 vs PEG 15 vs PEG 20 vs PL	PAS 40 vs PAS 60 vs SSA
Grupa badana	PEG podawany w dawce 10, 15 lub 20 mg. Preparat był podawany w postaci zawiesiny wykonanej w 1 ml płynu do iniekcji, podskórnie, 6 raz dziennie. Początkowo podawano chorym dawkę nasycającą w postaci 80 mg PEG.	PAS podawany w dawce; 40 lub 60 mg co 28 dni w postaci iniekcji domięśniowych (i.m.). Dozwolona modyfikacja dawki PAS o 20 mg w zależności od tolerancji.
Grupa kontrolna	Placebo złożone z takich samych substancji pomocniczych co oceniana interwencja (z wyjątkiem pegwisomantu) podawane raz dziennie w postaci iniekcji podskórnych.	Kontynuacja leczenia SSA zgodnie ze schematem sprzed badania: oktreotyd 30 mg lub lanreotyd co 28 dni. Dozwolona redukcja dawki OCT lub LAN w przypadku wystąpienia SAE związanego z leczeniem.
Długość okresu obserwacji	12 tygodni	24 tygodnie

W badaniach zastosowano odpowiedni schemat leczenia zgodny z ChPL dla porównywanych technologii. Analizowane próby kliniczne różniły się pomiędzy sobą dawkowaniem, sposobem podawania/aplikacji ocenianych leków, jak i długością leczenia. Pegwisomant był podawany codziennie w postaci iniekcji podskórnych przez 12 tyg., natomiast pasyreotyd co 28 dni w postaci iniekcji domięśniowych przez 24 tyg. Różne okresy obserwacji mogą wyląnąć na ocenę uzyskanych wyników.

Należy również zauważyć, iż wspólna grupa referencyjna jest technologia o skuteczności placebo, w przypadku zaślepionego badania *Trainer 2000* to placebo, a w przypadku niez zaślepionego badania *PAOLA* to kontynuacja nieskutecznyimi SSA (w tym IGF-1).

Dodatkowo, w analizowanych badaniach oceniano najczęściej odmienne (lub odmiennie definiowane) punkty końcowe wynikające m.in. z innego mechanizmu działania obu leków. Jedynie w przypadku parametru – normalizacja IGF-1 możliwa będzie ocena porównawcza skuteczności obu leków, przy czym istotnym ograniczeniem są ww. różnice w zastosowanych okresach obserwacji. Ponadto profil parametrów związanych z gospodarką węglowodanową jest rozbieżny – pegwisomant wykazuje korzyści w tym zakresie – nie jest związany z ryzykiem wystąpienia cukrzycy lub hiperglikemii, a pasyreotyd jest związany z wystąpieniem ryzyka cukrzycy oraz hiperglikemii.

Istotnym jest również fakt, iż w niniejszej analizie nie można było uwzględnić (porównać) odpowiedzi na leczenie wskazanej w programach lekowych obu leków, z uwagi na ich odmiennie definiowanie. Ponadto wskazane dane dla komparatora (PAS) były niedostępne dla autorów niniejszego uzupełnienia (dane nieopublikowane, zaczerpnięte w AWA).

Wobec powyższych, autorzy raportu zidentyfikowali liczne heterogeniczności kliniczne, pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników.

Autorzy uzupełnienia zidentyfikowali heterogeniczności metodologiczne oraz kliniczne uniemożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego. Wyniki uzyskane z analizy pośredniej metodą Buchera byłyby obciążone dużą niepewnością, a ich wiarygodność byłaby niska oraz ograniczona.

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich, jak również pośrednich, możliwe jest wykonanie analizy jakościowej wyników (czyli zestawienie danych odrębnych, ze zidentyfikowanych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej PEG oraz uwzględnionego komparatora PAS w analizowanym wskazaniu, bez ilościowych wskaźników różnic, czyli proste porównanie badań bez dostosowania. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku oraz wytycznymi AOTMiT.

6.4. Dodatkowe dane z badań innych niż RCT

Ze względu na rzadki charakter choroby przeanalizowano 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.”*

W zakresie dodatkowych danych dla ocenianej interwencji włączono: publikację *van der Lely 2001* (efektywność eksperymentalna) będącą fazą *extension* do badania *Trainer 2000* oraz 8 badań obserwacyjnych (*GPOS, ACROSTUDY, Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, Marazuela 2011, Bunk 2010, Bianchi 2013, Zgliczyński 2007*), które pozwoliły na ocenę efektywności praktycznej zastosowania pegwisomantu u chorych z akromegalią. Wszystkie odnalezione dowody naukowe oceniały skuteczność i bezpieczeństwo pegwisomantu podawanego w monoterapii u ponad 1 900 pacjentów z akromegalią, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie (tj. zabieg chirurgiczny i/lub radioterapia i/lub terapia SSA) w długim okresie obserwacji wynoszącym do 11 lat terapii (zakres maksymalny z badania ACROSTUDY).

Z kolei w przypadku technologii alternatywnej w zakresie danych dot. efektywności eksperymentalnej włączono fazę *extension* do głównego badania

PAOLA - poster *Colao 2015* oraz 2 abstrakty: *Gadelha 2015* oraz *Gadelha 2017* (brak danych w postaci publikacji pełnotekstowej) oraz publikację pełnotekstową *Bronstein 2016* stanowiącą fazę *extension* do badania *Colao 2014*. Nie zidentyfikowano danych dotyczących efektywności praktycznej.

Kryteria włączenia/wyłączenia do prospektywnego (typu *open-label*) badania *van der Lely 2001* były tożsame z badaniem RCT (*Trainer 2000*) oraz dodatkowo pacjenci musieli przyjąć przynajmniej 1 dawkę PEG w ciągu 18 miesięcy. 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. Średni czas trwania choroby wynosił 8 lat (podobnie jak w fazie podstawowej badania RCT). Cała grupa pacjentów biorących udział w badaniu (N=160) stosowała pegwisomant przez 186 osobo-lat (średni czas leczenia PEG = 425 dni). PEG podawany był w dawce zmiennej od 10 mg dziennie do 40 mg dziennie (zmiana co 5 mg). Szczegółowe dane zamieszczono w AKL Wnioskodawcy [31].

Natomiast pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowe badanie PAOLA mogli kontynuować przyjmowanie PAS w fazie *extension* przez kolejne 28 tyg. (dane dostępne w abstrakcie *Colao 2015* oraz posterze *Gadelha 2015*, łącznie 52 tyg. leczenia). Z *extension study* wykluczano pacjentów, którzy byli leczeni SSA w fazie podstawowej badania PAOLA i na koniec badania uzyskali kontrolę biochemiczną. Odnaleziono również abstrakt *Gadelha 2017*, w którym przedstawiono długoterminowe wyniki dla 30-miesięcznego okresu obserwacji w przypadku PAS (obie dawki) oraz 24-miesięcznego dla ramienia *cross-over* (tj. pacjenci z grupy SSA nieuzyskujący kontroli biochemicznej po 24 tyg.).

W przedłużonej fazie badania PAOLA udział wzięło 173 pacjentów: 57 pacjentów w PAS 40; 54 pacjentów w PAS 60, 62 pacjentów w ramieniu *cross-over*, spośród których:

- 144 chorych ukończyło 28 tyg. leczenie w przedłużonej fazie badania (*Colao 2015*, *Gadelha 2015*) oraz
- 104 chorych ukończyło 30-miesięczne leczenie PAS (*Gadelha 2017*).

Z uwagi na fakt, iż wyniki z fazy przedłużonej badania PAOLA pochodzą z abstraktów/posterów konferencyjnego (brak publikacji pełnotekstowej), autorzy opracowania nie mieli dostępu do szczegółowych danych np. dot. charakterystyk wyjściowych włączonej populacji. Brak danych pełnotekstowych stwarza ponadto ryzyko wystąpienia błędów raportowania.

W publikacji *Bronstein 2016* uczestniczyli pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczne badania RCT *Colao 2014* oraz mieli poziom GH $\geq 2,5 \mu\text{g/l}$ i/lub IGF-1 >GGN dla płci i wieku. Zgodnie z problemem decyzyjnym niniejszego

dokumentu, autorzy uwzględnili jedynie dane dla pacjentów, którzy z powodu braku uzyskania kontroli biochemicznej podczas fazy podstawowej badania zmienili leczenie (*cross-over*) z SSA (tj. OCT LAR) na PAS. W analizowanej grupie wzięło udział 81 pacjentów w wieku 45 lat (zakres: 24-85 lat), z których 47% stanowiły kobiety, 43% przeszło operację oraz wszyscy wcześniej otrzymywali oktreotyd. Mediana czasu od diagnozy choroby wynosiła 7,1 miesiący (do rozpoczęcia fazy RCT), średni poziom IGF-1 wynosił 1,9 x GGN, a GH 5,9 µg/l. Pacjenci otrzymywali pasyreotyd w dawce 40 mg co 28 dni w postaci iniekcji domięśniowej. Dozwolone stosowanie leczenia przeciwcukrzycowego oraz zwiększenie dawki PAS o 20 mg w 17 lub 20 miesiącu przy braku uzyskania kontroli biochemicznej. Mediana okresu leczenia wynosiła 388 dni. Zastosowany okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Badanie oceniono na 6/8 pkt. wg skali NICE (załącznik 9.4.3).

Szczegółowe dane dotyczące badań z zakresu efektywności praktycznej PEG przedstawiono w AKL Wnioskodawcy [31]; rozdz.: 11, 16.2. Wiarygodność zidentyfikowanych badań została oceniona za pomocą skali NOS lub NICE i przedstawiona również w AKL Wnioskodawcy [31] (załącznik 16.6.4). Włączone dla PEG badania obserwacyjne 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 i uzyskały od 6 do 8 gwiazdek (na 9 możliwych gwiazdek).

6.5. Analiza jakościowa wyników PEG vs PAS

Do analizy jakościowej (proste zestawienie badań bez dostosowania) dla porównania PEG vs PAS zostaną włączone badania kliniczne, w których punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa będą zbliżone/zbieżne w uwzględnionych badaniach klinicznych.

W pierwszej kolejności zostaną przedstawione wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa dla poszczególnych porównań: PEG vs PL oraz PAS vs SSA:

Efektywność eksperymentalna (RCT):

- *Trainer 2000* (PEG vs PL);
- *Gadelha 2014*-badanie o akronimie PAOLA (PAS vs SSA).

Biorąc pod uwagę rzadkość choroby jaką jest akromegalia, celem przedstawienia pełnego profilu efektywności klinicznej obu interwencji dodatkowo przedstawiono wyniki z badań innych niż randomizowane.

Efektywność eksperymentalna (nRCT):

- *van der Lely 2001* (PEG);
- *Gadelha 2015, Gadelha 2017, Colao 2015* (PAS), wyniki wyłącznie przedstawione w abstraktach/posterach konferencyjnych;
- *Bronstein 2016* (PAS).

Efektywność praktyczna:

- 8 badań obserwacyjnych dla PEG: *GPOS*: publikacje: *Berg 2010* [4], *Sievers 2010* [39], *ACROSTUDY (Freda 2015* [13], *Brue 2009a* [8], *Strasburger 2018* [41]), *Basavilbaso 2010* [3], *Marazuela 2009* [25], *Marazuela 2011* [26], *Buhk 2010* [9], *Bianchi 2013* [5], *Zgliczyński 2007* [46]).

Szczegółowe wyniki dotyczące efektywności klinicznej pegwisomantu przedstawiono w przeglądzie systematycznym będącym przedmiotem oceny AOTMIT [2]. Natomiast wyniki dla pasyreotydu zamieszczono poniżej.

Zarówno w badaniach dla PEG, jak i dla PAS oceniano punkt końcowy jakim jest objętość guza. Pegwisomant jest substancją blokującą działanie GH w tkankach docelowych i nie wpływa on na wielkość guza przysadki. Ocena powyższego punktu końcowego w badaniach dla PEG ma na celu kontrolę jego objętości, a nie tak jak w przypadku PAS gdzie objętość guza jest punktem końcowym dotyczącym oceny skuteczności. Biorąc pod uwagę powyższe analitycy odstąpili od oceny omawianego punktu końcowego.

W badaniach RCT (*Trainer 2000, Gadelha 2014*) poddano ocenie utraty pacjentów z badań, przy czym sposób definiowania nieznacznie różnił się pomiędzy nimi. W badaniu *Trainer 2000* opisano utraty z badania ogółem, natomiast w publikacji *Gadelha 2014* określono je jako utraty z badania z powodu AEs. Jednak biorąc pod uwagę, że raportowane utraty z próby klinicznej *Trainer 2000* były wyłącznie spowodowane wystąpieniem AEs uwzględniono powyższy punkt końcowy w niniejszej analizie.

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny następujących punktów końcowych ocenianych w analizowanych badaniach:

- Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy;
- Zmiany procentowe stężenia IGF-1 w surowicy;
- Utraty z badania z powodu AEs;
- Poważne/ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Pozostałe zdarzenia niepożądane (biegunka, ból głowy, nudności, ból stawów).

Zaburzenia metabolizmu są powszechnym następstwem insulinooporności występującej w akromegalii. Szacuje się, że cukrzyca typu 2 występuje znacznie częściej u pacjentów z akromegalią niż w populacji ogólnej.

W związku z czym, kluczowa jest analiza wskaźników pozwalających ocenić ryzyko powikłań cukrzycy, monitorować leczenie, a także umożliwiających określenie średniego poziomu glukozy we krwi. W związku z czym, należy ocenić takie parametry jak: HbA_{1c}, FPG (glikemia na czczo) oraz poziom glukozy. [66]

W analizie weryfikacyjnej dla preparatu Signifor® [2], w dodatkowych informacjach dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa eksperci ankietowani przez Agencję w swoich opiniach wskazali na ryzyko występowania hiperglikemii w trakcie terapii pasyreotydem, podczas gdy pegwisomant wykazuje pozytywny wpływ na metabolizm glukozy [19]. Biorąc pod uwagę istotność kliniczną omawianego punktu końcowego analitycy przygotowujący analizę postanowili przedstawić pokrótce wyniki pomimo, odmiennego wpływu ocenianych interwencji na metabolizm glukozy.

Okres obserwacji zastosowany we włączonych RCT wynosił od 12 (*Trainer 2000*) do 24 tyg. (*Gadelha 2014*). W publikacjach opisujących fazy przedłużone (*extension*) do powyższych RCT okres obserwacji wynosił od przynajmniej 12 msc (*van der Lely 2001*) do 30 msc (*Gadelha 2017*).

W badaniach RCT włączonych do niniejszego opracowania, w próbie *Gadelha 2014* zachowano regułę ITT w zakresie punktów końcowych dot. skuteczności klinicznej, natomiast w badaniu *Trainer 2000* w zakresie punktów końcowych dot. bezpieczeństwa.

6.5.1. Skuteczność kliniczna

W tabelach poniżej zaprezentowano dane dotyczące częstości występowania normalizacji IGF-1 po zastosowaniu pasyreotydu.

Tabela 5 Wyniki skuteczności klinicznej: normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy (PAS 40, PAS 60) vs grupa kontrolna (badanie PAOLA – *Gadelha 2014*)

Punkt końcowy	Dawka PAS	PAS n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	OR Peto (95% CI)*	p	GRADE
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w 24 tyg. badania	PAS 40	16/65 (25)	0/68 (0)	10,06 (3,55; 28,49)	0,0006	Wysoka
	PAS 60	17/65 (26)		10,26 (3,72; 28,30)	<0,0001	Wysoka

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Normalizację poziomu IGF-1 odnotowano u 25% oraz 26% pacjentów odpowiednio w grupie PAS 40 oraz PAS 60, podczas gdy w grupie kontrolnej nie odnotowano u żadnego pacjenta normalizacji omawianego parametru.

Tabela 6 Skuteczność kliniczna: normalizacja stężenia IGF-1 po 52 tyg. (*Gadelha 2015, Colao 2015*) oraz do 30 msc (*Gadelha 2017*), PAS 40, PAS 60 (faza *extension* do badania PAOLA)

Punkt końcowy	Dawka PAS	PAS n/N (%)		GRADE
		52 tyg.*	30 msc**	
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy	PAS 40	16/49 (32,7)	18/57 (31,6)	Niska
	PAS 60	17/45 (37,8)	16/54 (29,6)	Niska

*wyniki zaczerpnięte z abstraktu i posteru *Gadelha 2015, Colao 2015*; **wyniki zaczerpnięte z abstraktu *Gadelha 2017*

Wyniki z fazy przedłużonej (52 tyg. i 30 msc) do badania PAOLA wskazują, że normalizacja IGF-1 w surowicy nieznacznie wzrosła i utrzymywała się w dłuższym okresie obserwacji.

Tabela 7 Skuteczność kliniczna: normalizacja stężenia IGF-1 po 26 i 52 tyg.; PAS (faza *extension* do badania *Colao 2014*; publikacja *Bronstein 2016*)

Punkt końcowy	Dawka PAS	PAS n/N (%)			GRADE
		12 tyg.	24 tyg.	52 tyg.	
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy	PAS	16/81 (19,8)	25/81 (30,9)	22/81 (27,2)	Średnia

Spośród pacjentów, którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej po leczeniu analogami somatostatyny w ramach fazy RCT, zastosowanie PAS spozwolilo na uzyskanie normalizacji IGF-1 w surowicy od blisko 20% do 30% w okresie od 12 do 52 tyg. okresu obserwacji.

W publikacji *Gadelha 2014* poddano ocenie procentową zmianę stężenia IGF-1 w surowicy po 24 tyg. obserwacji.

Tabela 8 Wyniki skuteczności klinicznej: procentowa zmiana stężenia IGF-1 w surowicy po 24 tyg.; PAS (40 mg, 60) vs grupa kontrolna (*Gadelha 2014*)

Punkt końcowy	Dawka PAS	PAS		Grupa kontrolna		Różnica zmian procentowych (95% CI)**	GRADE
		N	Średnia % zmiana (95% CI)	N	Średnia % zmiana (95% CI)		
Zmiana IGF-1 w surowicy	PAS 40	65	-28,0 (-37,1; -18,9)	68	-7,2 (-14,2; -0,2)	-20,8 (-31,98; -9,62)	Wysoka
	PAS 60	65	-38,6 (-47,3; -29,9)				

**obliczona różnica zmian procentowych zaczerpnięta z AWA dla produktu Signifor®

W obu grupach leczonych PAS obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję średniego poziomu IGF-1 względem wartości wyjściowych w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tabela 9 Zestawienie punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy)

Badanie	OR	P	I	N	n (%)	Wynik porównania* A, B	Komentarz#
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy							
Efektywność eksperymentalna (RCT)							
PAOLA (Gadeña 2014)	24 tyg	Ogółem	PEG 10 mg	26	10 (38)	A: RB=3,97 (95% CI: 1,22, 12,94); IHT=4 (95% CI: 2, 15)	Najwyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali normalizację IGF-1 w surowicy raportowano w grupach leczonych PEG (Trainet 2000). W przypadku wszystkich porównań przeprowadzonych w ramach uwzględnionych badań (PEG vs PL, PAS vs SSA) wykazano istotną statystycznie korzyść względną na rzecz grup badanych (PEG i PAS) względem grup kontrolnych.
		Ogółem	PEG 15 mg	26	18 (75)*	A: RB=7,15 (95% CI: 2,37, 21,61); IHT = 2 (95% CI: 2, 3)	
		Ogółem	PEG 20 mg	28	23 (82)	A (populacja ogółem) RB=8,49 (95% CI: 2,86, 25,23); IHT=2 (95% CI: 2, 2)	
		Ogółem	PAS 40	65	16 (25)	B: OR Peto=10,06 (95% CI: 3,55, 28,49)	
		Ogółem	PAS 60	65	17 (26)	B: OR Peto=10,26 (95% CI: 3,72, 28,30)	
Efektywność eksperymentalna (mRCT) fazy extension							
PAOLA	52 tyg	Ogółem	PEG*	90	87 (97)	-	Najwyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali normalizację IGF-1 w dłuższym okresie obserwacji (do 30 msc.) również odnotowywano w grupie PEG. Prawie wszyscy pacjenci otrzymujący PEG osiągnęli normalizację IGF-1. W grupach otrzymujących PAS odsetek chorych z normalizacją był niższy i wynosił od 19,8% (12 tyg) do 31,6% (30 msc).
		Ogółem	PAS 40	49	16 (32,7)	-	
PAOLA	30 msc	Ogółem	PAS 60	45	17 (37,8)	-	
		Ogółem	PAS 40	57	18 (31,6)	-	
BRONSTEIN 2016	12 tyg	Ogółem	PAS 60	54	16 (29,6)	-	
		Ogółem	PAS	81	16 (19,8)	-	
BRONSTEIN 2016	24 tyg	Ogółem	PAS	81	25 (30,9)	-	
		Ogółem	PAS	81	22 (27,2)	-	
Efektywność praktyczna							

Badanie	OB	P	I	II	n (%)	Wynik porównania* A, B	Komentarz#
Badanie	Średnia dawka PEG		II	n	PEG %	Średni wazony odsetek (95% CI)*	
3-miesięczny okres obserwacji							
<i>Basavildaso 2010</i>	9,6 mg/d	20	9	45,0%	-		
6-miesięczny okres obserwacji							
<i>Basavildaso 2010</i>	9,6 mg/d	17	10	58,8			
<i>Bunk 2010^v</i>	15,3 mg/d/d	57	31	54,4*	55% (51%; 59%)		
<i>ACROSTUDY (Freda 2015)</i>	13 mg/d	444	244*	55%±			
12-miesięczny okres obserwacji							
<i>Bunk 2010^v</i>	18,1 mg/d/d	49	33	67,3*			
<i>ACROSTUDY (Szasburger 2018)</i>	15,8 mg/d	596	366	61,4	62% (59%; 66%)		
<i>GPDS (Beig 2014)</i>	16,8 mg/d	62	42	67,7##			
18-miesięczny okres obserwacji							
<i>Marazueta 2009^w</i>	17 mg/d	44	37	84	-		
24-miesięczny okres obserwacji (2 lata)							
<i>ACROSTUDY (Szasburger 2018)</i>	16,8 mg/d	523	347	66,4			
<i>Bunk 2010^v</i>	19,7 mg/d/d	45	34	75,5*	68% (64%; 71%)		
<i>Marazueta 2011#</i>	18 mg/d	75	55	74			
3-letni okres obserwacji							
<i>ACROSTUDY (Szasburger 2018)</i>	-	421	279	66,3	-		
4-letni okres obserwacji							
<i>ACROSTUDY (Freda 2015)</i>	-	345	225	65,2	-		
5-letni okres obserwacji i dłuższy							
<i>ACROSTUDY (Szasburger 2018)</i>	18,0 mg/d	263	191	72,6			
<i>Bianchi 2013**</i>	16,8 mg/d	35	28	80	73% (68%; 78%)		
6-letni okres obserwacji							

Nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność praktyczną PAS. Do analizy efektywności praktycznej PEG włączono 8 badań obserwacyjnych wiążących blisko 1900 pacjentów z akromegalią z okresem obserwacji wynoszącym do 11 lat (ACROSTUDY). Odsetek osób z normalizacją stężenia GH-1 w surowicy po 3 msc leczenia wynosił 45,0%, wzrastając w dalszym okresie leczenia, osiągając po 6 msc terapii PEG wartość od 54,4% do 58,8%. Po 12 msc normalizację uzyskano 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 GH-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% (Szasburger 2018).

Badanie	OB	P	I	II	n (%)	Wynik porównania* A, B	Komentarz#
7-letni okres obserwacji							
ACROSTUDY (Strasbourg 2016)	-	-	183	123	67,2	-	
ACROSTUDY (Strasbourg 2016)	18,1 (9,2)	120	85	70,8			

*Kodowane na podstawie dostępnych danych, zdane odczytane z wykresu Graph DiGiter. ~Normalizacja zdefiniowana jako liczba pacjentów, u których IGF-1 wynosił >30,1 lub mniej. ~Średni okres obserwacji w badaniu wynosił 22,7 (k11,2) miesiące, przy czym większość pacjentów (j. 84%) ukończyła 18-miesięczny follow-up; **Zakładany okres obserwacji wynosił 6 lat, przy czym czas trwania leczenia PEG w monoterapii wynosił średnio 5,1 miesiący (zakres: 1,5-72 msc); prezentowane wyniki dotyczą uzyskanie normalizacji na koniec okresu follow-up, w 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

P-populacja, OB - okres obserwacji, I - interwencja, N - liczba pacjentów, *Porównanie A: PEG (10 mg, 15 mg, 20 mg) vs PL, porównanie B: PAS (40, 60) vs SSA; #Na podstawie przedstawionego zestawienia danych nie można wyznaczyć przewagi którejś z analizowanych schematów, gdyż porównanie jedynie aktywnych ramion z analizowanych badań, cechuje się niską wiarygodnością i jest metodologicznie niepoprawne; &dane zazerpnięte z abstraktu/posteru: *Gadella 2015, Colao 2015, &&* dane zazerpnięte z abstraktu *Gadella 2017*; ~w badaniu uwzględnieni pacjenci z badania *Trainer 2000*; *dawka zniżona, od 10 mg dziennie do 40 mg dziennie (zmiana eo 5 mg).

Tabela 10 Zestawienie punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (Procentowa zmiana stężenia IGF-1 w surowicy)

Badanie	OB	P	I	II	% zmiana, (SD)/(95% CI)	Wynik porównania* A, B	Komentarz#
Efektywność eksperymentalna (RCT)							
Trainer 2000	12 tyg.	Ogółem	PEG 10 mg	26	-26,7 (27,9)	A: MD = -22,70 (95% CI: -34,95; -10,45)	
		Ogółem	PEG 15 mg	26	-50,1 (26,7)	A: MD = -46,10 (95% CI: -57,94; -34,26)	
		Ogółem	PEG 20 mg	28	-62,5 (21,3)	A: MD = -58,50 (95% CI: -68,36; -48,64)	Najwyższy średnią zmianę procentową zmianę odnotowano w grupie leczonej PEG w badaniu <i>Trainer 2000</i>
PAOLA (Gadella 2014)	24 tyg.	Ogółem	PAS 40	65	-28,0 (-37,1; -18,9)	B: MD = -20,8 (95% CI: -31,98; -9,62)	
		Ogółem	PAS 60	65	-38,6 (-47,3; -29,9)	B: MD = -31,40 (95% CI: -42,28; -20,52)	

*SMA-5 rednia obliczona metoda najmniejszych kwadratów (ang. *Least Square Mean*); P-populacja, OB-okres obserwacji, I - interwencja, N-liczba pacjentów, *porównanie A: PEG (10 mg, 15 mg, 20 mg) vs PL, porównanie B: PAS (40, 60) vs SSA; #Na podstawie przedstawionego zestawienia danych nie można wyznaczyć przewagi którejś z analizowanych schematów, gdyż porównanie jedynie aktywnych ramion z analizowanych badań, cechuje się niską wiarygodnością i jest metodologicznie niepoprawne;

6.5.2. Bezpieczeństwo

W tabelach poniżej przedstawiono profil bezpieczeństwa pasyreotydu na podstawie badania RCT (PAOLA) oraz abstraktów/posterów opisujących fazę wydłużoną badania PAOLA. Ponadto uwzględniono wyniki z publikacji *Bronstein 2016* opisującej również fazę *extension* do badania *Colao 2014*.

Tabela 11 Analiza profilu bezpieczeństwa: (PAS 40, PAS 60) vs grupa kontrolna (badanie PAOLA - *Gadella 2014*)

Punkt końcowy	Dawka PAS	PAS n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	OR Peto&/RR** (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Przerwania z powodu AEs	PAS 40	2/63 (3)	0/66 (0)	7,88 (0,49, 127,38)&	-	Wysoka
	PAS 60	4/62 (6)		8,29 (1,14, 60,28)&	-	Wysoka
SAEs	PAS 40	6/63 (10)	3/66 (5)	2,10 (0,55, 8,02)	-	Wysoka
	PAS 60	2/62 (3)		0,71(0,12, 4,11)	-	Wysoka
Ból głowy	PAS 40	9/63 (14)	3/66 (5)	3,14 (0,89, 11,08)	-	Wysoka
	PAS 60	2/62 (3)		0,71 (0,12, 4,11)	-	Wysoka
Biegunka	PAS 40	10/63 (16)	3/66 (5)	3,49 (1,01, 12,11)	10 (5; 100)	Wysoka
	PAS 60	12/62 (19)		4,26 (1,26, 14,38)	7 (4; 25)	Wysoka
Nudności	PAS 40	2/63 (3)	2/66 (3)	1,05 (0,15, 7,21)	-	Wysoka
	PAS 60	4/62 (6)		2,13 (0,40, 11,22)	-	Wysoka

**obliczone na podstawie dostępnych danych; & iloraz szans obliczony metodą Peto (*ang. Peto odds ratio*).

Ryzyko wystąpienia biegunki było istotnie wyższe w grupach PAS: 40 i 60 mg w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto, obliczony iloraz szans metodą Peto również wykazał znamienność statystyczną na niekorzyść pasyreotydu w przypadku wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu AEs. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano znamienności statystycznej wyników.

Tabela 12 Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań innych niż RCT (*Gadelha 2015, Gadelha 2017, Colao 2015, Bronstein 2016*)

Badanie	Okres obserwacji	Dawka PAS	N	n (%)	GRADE
Ból głowy					
PAOLA	68,1 tyg.	PAS 40	63	13 (20,6)	Niska ^{**}
	61,4 tyg.	PAS 60	62	5 (8,1)	Niska [^]
<i>Bronstein 2016#</i>	56 tyg.	PAS	81	16 (19,8)	Średnia
Biegunka					
PAOLA*	68,1 tyg.**	PAS 40	63	14 (22,2)	Niska [^]
	61,4 tyg.**	PAS 60	62	17 (27,4)	Niska [^]
PAOLA&&	30 msc	PAS 40	57	13 (22,2)	Niska [^]
		PAS 60	54	15 (27,4)	Niska [^]
<i>Bronstein 2016#</i>	56 tyg.	PAS	81	18 (22,2)	Średnia
Ból stawów					
<i>Bronstein 2016#</i>	56 tyg.	PAS	81	10 (12,3)	Średnia

*wyniki zaczerpnięte z *Colao 2015/Gadelha 2015*; **mediana okresu obserwacji; && dane zaczerpnięte z abstraktu *Gadelha 2017*, [^]tylko wystąpienia błędów raportowania; #AEs występujące u ≥ 10 pacjentów

W poniższych tabelach zostanie przedstawione zestawienie danych z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa dla PEG i PAS.

Tabela 13 Zestawienie punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa (*Trainer 2000, Gadelha 2014, Colao 2015, Gadelha 2015, Gadelha 2017, van der Ley 2011*)

Badanie	OB	P	I	N	n (%)	Wynik porównania*A, B	Efektywność eksperymentalna (RCT)	Komentarz#
Utrata pacjentów z badania z powodu AEs								
<i>Trainer 2000</i>	12 tyg.	Ogółem	PEG 10 mg	26	0 (0)	A: OR Peto=0,16 (95% CI: 0,01, 2,63)	Odnotowano zbliżoną częstość występowania utrat pacjentów z badania z powodu AEs w obu analizowanych grupach (PEG i PAS). W przypadku wszystkich porównań przeprowadzonych w ramach uwzględnionych badań (PEG vs PL, PAS vs SSA) nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grup kontrolnych.	
			PEG 15 mg	26	2 (7,7)	A: OR Peto =1,23 (95% CI: 0,19, 8,15)		
			PEG 20 mg	28	0 (0)	A: OR Peto =0,15 (95%CI: 0,01, 2,45)		
<i>PAOLA (Gadelha 2014)</i>	24 tyg.	Ogółem	PAS 40	63	2 (3)	B: OR Peto=7,88 (95% CI 0,49, 127,38)	Jedynie w badaniu <i>Gadelha 2014</i> obliczony metodą Peto teraz szans jest istotny statystycznie na niekorzyść PAS 60, wskazując na zwiększone ryzyko wystąpienia ocenianego parametru w grupie PAS 60 w porównaniu do grupy kontrolnej.	
			PAS 60	62	4 (6)	B: OR Peto = 8,29 (95% CI: 1,14, 60,28)		
			Ogółem	26	0 (0)	nie obliczano w grupie kontrolnej nie wystąpiły SAEs		
<i>Trainer 2000</i>	12 tyg.	Ogółem	PEG 10 mg	26	1 (3,8)	A: OR Peto=9,31 (95% CI: 0,18, 479,07)	Najniższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAEs uzyskano w przypadku PEG. Żadne z przeprowadzonych porównań nie wykazało statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami (PEG vs PL, PAS vs SSA)	
			PEG 15 mg	28	0 (0)	nie obliczano w grupie kontrolnej nie wystąpiły SAEs		
			PEG 20 mg	63	6 (10)	B: RR=2,10 (95 CI: 0,55, 8,02)		
<i>PAOLA (Gadelha 2014)</i>	24 tyg.	Ogółem	PAS 40	62	2 (3)	B: RR=0,71 (95% CI: 0,12, 4,11)	Najniższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAEs uzyskano w przypadku PEG. Żadne z przeprowadzonych porównań nie wykazało statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami (PEG vs PL, PAS vs SSA)	
			PAS 60	62	2 (3)	B: RR=0,71 (95% CI: 0,12, 4,11)		
			Ogółem	26	3 (12)	A: RR=0,92 (95% CI: 0,23, 3,76)		
Ból głowy								
<i>Trainer 2000</i>	12 tyg.	Ogółem	PEG 10 mg	26	2 (8)	A: RR=0,62 (95% CI: 0,12, 3,10)	Najniższy odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy uzyskano w przypadku podania PEG w badaniu <i>Trainer 2000</i> .	
			PEG 15 mg	28	3 (11)	A: RR=0,86 (95% CI: 0,21, 3,51)		
			PEG 20 mg	63	3 (5)	A: RR=0,86 (95% CI: 0,21, 3,51)		

Badanie	OB	P	I	N	n (%)	Wynik porównania *A, B	Komentarz#
PAOLA (Gadelha 2014)	24 tyg.	Ogółem	PAS 40	63	9 (14)	B: RR=3,14 (95% CI: 0,89, 11,08)	
			PAS 60	62	2 (3)	B: RR=0,71 (95% CI: 0,12, 4,11)	
Biegunka	12 tyg.	Ogółem	PEG 10 mg	26	1 (4)	A: RR=1,23 (95% CI: 0,08, 18,74)	Najmniejszy odsetek pacjentów, u których odnotowano biegunkę raportowano w grupie pacjentów otrzymujących PEG 10 mg. Warto jednak zaznaczyć, że porównanie PEG vs PL w badaniu o <i>Trainer 2000</i> nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, podczas gdy w badaniu PAOLA wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia biegunki w grupie leczonej PAS w porównaniu do grupy kontrolnej.
			PEG 15 mg	26	0 (0)	A: OR Peto=0,16 (95% CI: 0,00, 8,40)	
			PEG 20 mg	28	4 (14)	A: RR=4,57 (95% CI: 0,54, 38,54)	
			PAS 40	63	10 (16)	B: RR=3,49 (95% CI: 1,01, 12,11); MNH=10 (95% CI: 5, 100)	
			PAS 60	62	12 (19)	B: RR=4,26 (95% CI: 1,26, 14,38); MNH=7 (95% CI: 4, 25)	
Lludności	12 tyg.	Ogółem	PEG 10 mg	26	0 (0)	A: OR Peto=0,16 (95% CI: 0,00, 8,40)	Najwyższy odsetek chorych, u których wystąpiły nudności raportowano w grupie PEG 20 w badaniu <i>Trainer 2000</i> . Żadne z przeprowadzonych porównań (PEG vs PL oraz PAS vs SSA) nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
			PEG 15 mg	26	2 (8)	A: RR=2,46 (95% CI: 0,24, 25,66)	
			PEG 20 mg	28	4 (14)	A: RR=4,57 (95% CI: 0,54, 38,54)	
			PAS 40	63	2 (3)	B: RR=1,05 (95% CI: 0,15, 7,21)	
			PAS 60	62	4 (6)	B: RR=2,13 (95% CI: 0,40, 11,22)	
Efektywność eksperymentalna (NRICT) fazy <i>extension</i>							
Ból głowy							
van der Leij 2001	≥12 msc	Ogółem	PEG*	160	42 (26)	-	Najmniejszy odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy raportowano w grupie PAS 60 w trakcie przedłużonej badania PAOLA.
PAOLA	68,1 tyg.**	Ogółem	PAS 40	63	13 (20,6)	-	
			PAS 60	62	5 (8,1)	-	
Bronstein 2016	56 tyg.	Ogółem	PEG	81	16 (19,8)		

Badanie	OB	P	I	N	n (%)	Wytyki porównania* A, B	Komentarz#
Biegunka							
<i>van der Lely 2001[^]</i>	212 msc	Ogółem	PEG*	160	23 (14)	-	
			PAS 40	63	14 (22,2)	-	
			PAS 60	62	17 (27,4)	-	
PAOLA&	61,4 tyg.**	Ogółem	PAS 60	62	17 (27,4)	-	Najniższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka raportowano w grupie PEG w fazie przedłużonej badania <i>Trainer 2000</i>
			PAS 40	57	13 (22,2)	-	
			PAS 60	54	15 (27,4)	-	
<i>Bronstein 2016</i>	56 tyg.	Ogółem	PEG	81	18 (22,2)	-	
Ból stawów							
<i>van der Lely 2001[^]</i>	212 msc	Ogółem	PEG*	160	19 (12)	-	Odnutowano porównywalny odsetek chorych w obu analizowanych grupach (PEG i PAS) w części występowania bólu stawów.
			PEG	81	10 (12,3)	-	
<i>Bronstein 2016</i>	56 tyg.	Ogółem	PEG	81	10 (12,3)	-	

P-populacja, OB-okres obserwacji; I-intenwencja, Nleżba pacjentów; *porównanie A: PEG (10 mg, 15 mg, 20 mg) vs PL; porównanie B: PAS (40, 60) vs SSA; #Na podstawie przedstawionego zestawienia danych nie można wykazać przewagi którejś z analizowanych schematów, gdyż porównanie jedynie aktywnych ramion z analizowanych badań, cechuje się niską wiarygodnością i jest metodologicznie niepoprawne; ^w badaniu uwzględnieni pacjenci z badania *Trainer 2000*; & Dane zaczerpnięte z posteru *Calvo 2015*; **modyfikacja danych zaczerpnięte z abstraktu *Gadebla 2017*.

6.5.3. Gospodarka węglowodanowa

Pegwisomant

Gospodarkę węglowodanową analizowano w 4 badaniach (*van der Lely 2001, Zgliczyński 2007, Marazuela 2009, Berg 2010*), w których poddano ocenie parametry laboratoryjne związane z rozwojem cukrzycy. W fazie *extension* do badania *Trainer 2000* (publikacja *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). Z kolei 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 HbA_{1c}. 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 HbA_{1c} 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).

Szczegółowe wyniki dotyczące gospodarki węglowodanowej pegwisomantu przedstawiono w przeglądzie systematycznym będącym przedmiotem oceny AOTMIT [31]

Pasyreotyd

W badaniu PAOLA (*Gadella 2014*) analizowano wpływ pasyreotydu na metabolizm glukozy w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg. Ocenie poddano zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią ogółem, w zależności od stopnia nasilenia (3. lub 4. stopień) oraz prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 14 Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią, PAS (40, 60) vs SSA (Gadelha 2014- PAOLA)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Dawka PAS	PAS n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	OR Peto&/RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Cukrzyca	Ogółem	PAS 40	13/63 (21)	5/66 (8)	2,72 (1,03; 7,20)	8 (4; 100)	Wysoka
		PAS 60	16/62 (26)		3,41 (1,33; 8,7)	6 (4; 17)	Wysoka
	Prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem [§]	PAS 40	12/63 (19)	3/66 (4,5)	4,19 (1,24; 14,15)	7 (4; 25)	
		PAS 60	16/62 (25,8)		5,68 (1,74; 18,54)	5 (4; 12)	
	3 lub 4 stopnia [^] [§]	PAS 40	0/63 (0)	0/66 (0)	-	-	Wysoka
		PAS 60	2/62 (3,2)		8,01 (0,49; 129,68)&	-	Wysoka
Hiperglikemia	Ogółem	PAS 40	21/63 (33)	9/66 (14)	2,44 (1,21; 4,92)	5 (3; 20)	Wysoka
		PAS 60	19/62 (31)		2,25 (1,10; 4,59)	6 (4; 34)	
	Prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem [§]	PAS 40	21/63 (33,3)	4/66 (6,1)	5,50 (2,00; 15,13)	4 (3; 8)	Wysoka
		PAS 60	18/62 (29)		4,79 (1,72; 13,37)	5 (3; 10)	
	3 lub 4 stopnia [^] [§]	PAS 40	7/63 (11,1)	0/66 (0)	15,70 (0,92; 269,35)	-	Wysoka
		PAS 60	5/62 (8,1)		8,57 (1,88; 39,11)&	-	Wysoka
Hipoglikemia	Ogółem	PAS 40	2/63 (3)	0/66 (0)	7,88 (0,49; 127,38)&	-	Wysoka
		PAS 60	4/62 (6)		8,29 (1,14; 60,28)&	-	Wysoka
	3 lub 4 stopnia	PAS 40	0/63 (0)	0/66 (0)	-	-	Wysoka
		PAS 60	1/62 (2)		7,88 (0,16; 397,96)&	-	Wysoka
Ilewaśność tolerancja glukozy ^{***}	Ogółem	PAS 60	2/63 (3)	4/66 (6)	0,52 (0,10; 2,76)	-	Wysoka
		PAS 40	3/62 (5)		0,80 (0,19; 3,42)	-	Wysoka
	3 lub 4 stopnia	PAS 60	0/66 (0)	0/66 (0)	-	-	Wysoka
		PAS 40	0/62 (0)		-	-	Wysoka
Podwyższony poziom glukozy	Ogółem	PAS 40	3/63 (5)	0/66 (0)	8,01 (0,82; 78,40)&	-	Wysoka
		PAS 60	4/62 (6)		8,29 (1,14; 60,28)&	-	Wysoka
	3 lub 4 stopnia	PAS 40	0/66 (0)	0/66 (0)	-	-	Wysoka
		PAS 60	0/62 (0)		-	-	Wysoka
	Prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem [§]	PAS 40	3/63 (4,8)	0/66 (0)	8,01 (0,82; 78,40)&	-	Wysoka
		PAS 60	4/62 (6,5)		8,29 (1,14; 60,28)&	-	Wysoka

[^] prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem; & iloraz szans obliczony metodą Peto; ***w teście OGTT; § zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów

Ryzyko wystąpienia cukrzycy, hiperglikemii (ogółem, prawdopodobnie związanej z zastosowanym leczeniem) było istotnie statystycznie wyższe w grupach PAS 40 i PAS 60 względem grupy kontrolnej. Ponadto, obliczone ilorazy szans metodą Peto również wykazały znamienność statystyczną na korzyść grupy

kontrolnej dla częstości wystąpienia hiperglikemii 3. lub 4. stopnia nasilenia, hipoglikemii ogółem, podwyższonego poziomu glukozy (ogółem, prawdopodobnie związanego z zastosowanym leczeniem) względem PAS 60. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych nie uzyskano znamienności statystycznej wyników.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią w podgrupach pacjentów w zależności od wyjściowego stanu tolerancji glukozy.

Tabela 15 Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią w podgrupach pacjentów w zależności od wyjściowego stanu tolerancji glukozy, PAS vs SSA (*Gadella 2014 - PAOLA*)

Populacja	Dawka PAS	PAS n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Ogółem	PAS 40	42/63 (66,7)	20/66 (30,3)	2,20 (1,47, 3,30)	3 (2; 5)	Wysoka
	PAS 60	38/62 (61,3)		2,02 (1,33, 3,07)	4 (3; 7)	Wysoka
Cukrzyca	PAS 40	32/45 (71)	10/46 (22)	3,27 (1,83; 5,84)	3 (2; 4)	Wysoka
	PAS 60	26/37 (70)		3,23 (1,80, 5,81)	3 (2; 4)	Wysoka
Stan przedcukrzycowy	PAS 40	7/10 (70)	10/18 (56)	1,26 (0,71, 2,25)	-	Srednia
	PAS 60	6/12 (50)		0,90 (0,45, 1,81)	-	Srednia
Prawidłowa tolerancja glukozy	PAS 40	3/8 (38)	0/2 (0)	4,99 (0,20, 123,33)&	-	Srednia
	PAS 60	6/13 (46)		6,02 (0,32, 113,37)&	-	Srednia

& Iloraz szans obliczony metodą Peto (*ang. Peto odds ratio*)

Wyniki analizy w podgrupach w zależności od wyjściowego statusu tolerancji glukozy wykazały, iż PAS 40 i 60 istotnie wpływał na występowanie hiperglikemii w populacji ogólnej oraz u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą na początku terapii.

Tabela 16 Rozpoczęcie leczenia przeciwcukrzycowego, PAS (40, 60) vs SSA (*Gadella 2014 - PAOLA*)

Punkt końcowy	Dawka PAS	PAS n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	OR Peto&/RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Rozpoczęcie leczenia przeciwcukrzycowego	PAS 40	24/63 (38)	4/66 (6)	6,29 (2,31; 17,10)	4 (3; 6)	Wysoka
	PAS 60	24/62 (39)		6,39 (2,35; 17,36)	4 (3; 6)	Wysoka

Konieczność wdrożenia leczenia przeciwcukrzycowego była znamienne wyższa w grupach PAS 40 i PAS 60 w porównaniu do grupy kontrolnej. Najczęściej pacjentom podawano metforminę (10 pts. z PAS 40 i 12 pts. z PAS 60, 2 pts. z grupy kontrolnej), insulinę (po 4 pts. w grupach PAS 40 i 60) oraz glicypiryd (5 pts. z PAS 40 i 3 pts. z PAS 60).

Tabela 17 Analiza gospodarki węglowodanowej na podstawie badań innych niż RCT (*Gadella 2015, Gadella 2017, Colao 2015, Bronstein 2016*)

Badanie	Okres obserwacji	PAS	N	n (%)	GRADE
Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią					
PAOLA*	68,1 tyg.	PAS 40	63	47 (74,6)	Niska^
	61,4 tyg.	PAS 60	62	43 (69,4)	Niska^
Cukrzyca					
PAOLA*	68,1 tyg.**	PAS 40	63	14 (22,2)	Niska^
	61,4 tyg.**	PAS 60	62	16 (25,8)	Niska^
PAOLA&&	30 msc	PAS 40	57	14**(25,4)	Niska^
		PAS 60	54	17**(32,3)	Niska^
<i>Bronstein 2016#</i>	56 tyg.	PAS	81	15 (18,5)	Średnia
Cukrzyca 3. lub 4. stopnia nasilenia					
<i>Bronstein 2016#</i>	56 tyg.	PAS	81	1 (1,2)	Średnia
Hiperglikemia					
PAOLA*	68,1 tyg.**	PAS 40	63	24 (38,1)	Niska^
	61,4 tyg.**	PAS 60	62	22 (35,5)	Niska^
PAOLA&&	30 msc	PAS 40	57	23**(39,7)	Niska^
		PAS 60	54	22**(40,3)	Niska^
<i>Bronstein 2016#</i>	56 tyg.	PAS	81	22 (27,2)	Średnia
Hiperglikemia 3. lub 4. stopnia nasilenia					
<i>Bronstein 2016#</i>	56 tyg.	PAS	81	4 (4,9)	Średnia

*wyniki zaczerpnięte z *Colao 2015/Gadella 2015*; **mediana okresu obserwacji; && dane zaczerpnięte z abstraktu *Gadella 2017*; ^ ryzyko wystąpienia błędu raportowania; ^^obliczono na podstawie dostępnych danych; #AEs występujące u ≥10 pacjentów

Częstość występowania cukrzycy u pacjentów stosujących PAS wynosiła od 18,5% do 32,3%. Najwyższy odsetek chorych z hiperglikemią raportowano w grupie PAS 60 po 30-miesięcznym okresie obserwacji. Natomiast hiperglikemia 3. lub 4. stopnia nasilenia wystąpiła <5% pacjentów (*Bronstein 2016*).

W tabeli poniżej przedstawiono średni poziom FPG oraz HbA_{1c} po 12 tyg. i 52 tyg.

Tabela 18 Gospodarka węglowodanowa - średnie stężenie poziom HbA_{1c} oraz FPG w (*Bronstein 2016*)

Badanie	Okres obserwacji	PAS	N	Średnia	GRADE
Średni poziom HbA _{1c} [%]					
<i>Bronstein 2016</i>	Wartość wyjściowa		bd	6,19	Niska
	12 tyg.	PAS	bd	7,03	Niska
	52 tyg.		bd	6,68	Niska
Średni poziom FPG [mg/dl]					

Bronstein 2016	Wartość wyjściowa		bd	104	Niska
	12 tyg.	PAS	bd	130	Niska
	52 tyg.		bd	125	Niska

HbA_{1c} -hemoglobina glikowana; FPG –stężenie glukozy w osoczu na czczo

Obserwowano wzrost omawianych parametrów laboratoryjnych (HbA_{1c}, FPG) po 12 i 52 tyg. względem wartości wyjściowych.

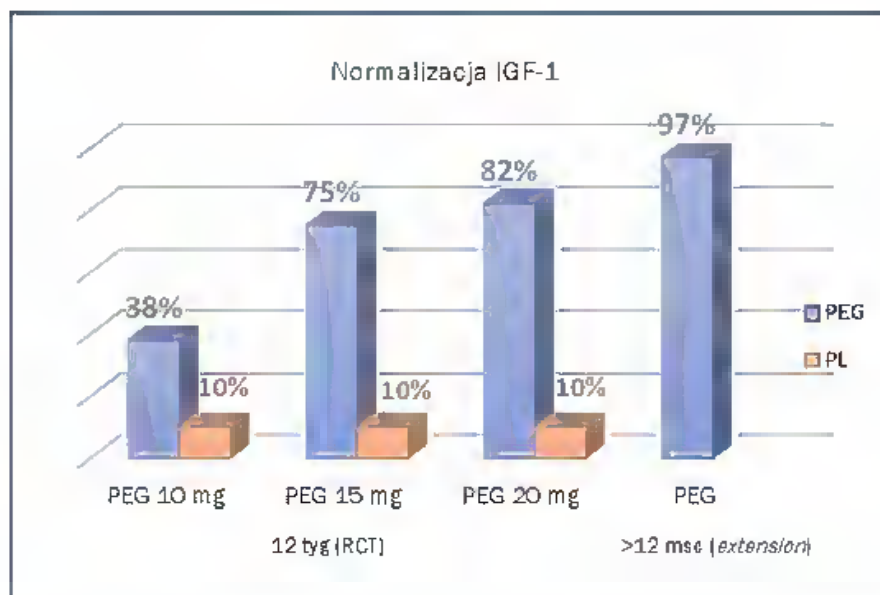
6.6. Podsumowanie

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania PEG względem PAS (brak badań klinicznych), jak również porównania pośredniego (zidentyfikowane heterogeniczności) przez wspólną grupę referencyjną, w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zestawienie danych bez ilościowych wskaźników różnic (proste zestawienie badań bez dostosowania, ang. *naïve comparison*).

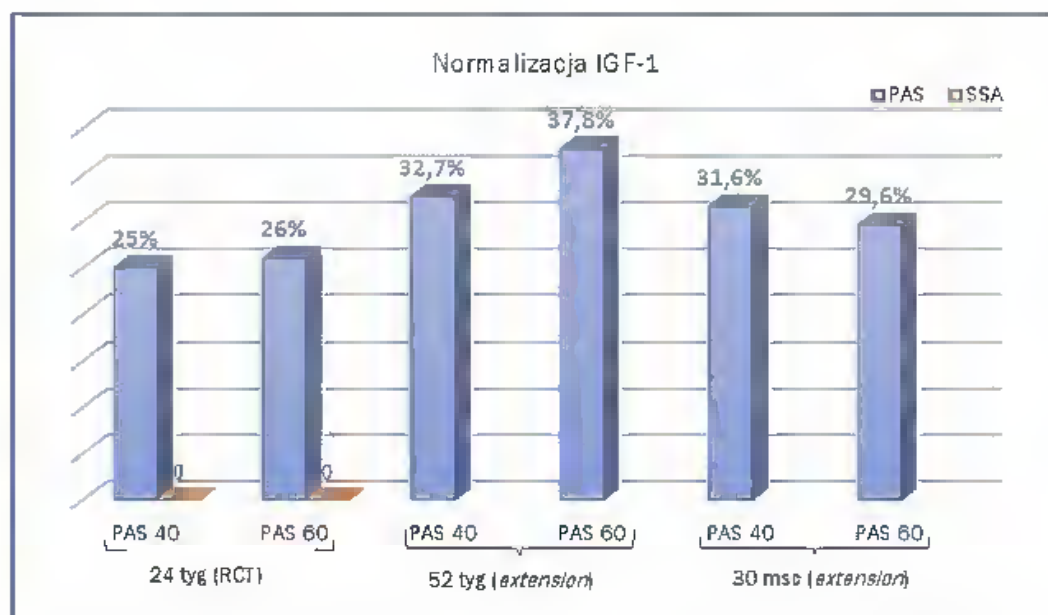
W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego takie postępowanie jest zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [36]. Warto jednak pamiętać, że do tak przedstawionego porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodności porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011³). Tym samym bazując na takim porównaniu, nie możliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów.

W badaniach włączonych do analizy odsetki pacjentów, u których doszło do normalizacji IGF-1 dzięki zastosowaniu pegwisomantu są wysokie i wskazują, że jest to lek o wysokiej skuteczności. Częstość występowania normalizacji stężenia IGF-1 (na podstawie 1 RCT: *Trainer 2000*) była bardzo wysoka i wynosiła 64% (łącznie dla wszystkich dawek PEG) oraz [redacted] w 12 tyg. badania. Uzyskano zarówno istotność statystyczną, jak i kliniczną wyniku (niezależnie od dawki PEG). Ponadto, aż 97% pacjentów uzyskało normalizację stężenia IGF-1 w czasie leczenia pegwisomantem przez co najmniej 12 msc (*van der Lely 2001*).

³HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report_indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf



W grupach otrzymujących PAS odsetek chorych z normalizacją był niższy i wynosił od 25% (24 tyg.) do 31,6% (30 msc). Szczegóły na poniższym wykresie.



Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że pegwisomant okazał się lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym. W badaniu RCT (*Trainer 2000*) w ocenie wszystkich punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami stosującymi każdą z trzech dawek leku, a placebo. Korzystny profil bezpieczeństwa potwierdzono również w długoterminowym badaniu *van der Lely 2001* oraz badaniach obserwacyjnych (tj. efektywność praktyczna).

Z kolei w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa dla pasyreotydu wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia (wyniki istotne statystycznie na niekorzyść PAS względem SSA): przerwania z powodu AEs (dawka PAS 60 mg), biegunki (obie dawki), cukrzycy (obie dawki), cukrzycy prawdopodobnie związanej z zastosowanym leczeniem (obie dawki), hiperglikemii (obie dawki), hiperglikemii prawdopodobnie związanej z zastosowanym leczeniem (obie dawki), hiperglikemii 3 lub 4 stopnia (dawka PAS 60 mg), hipoglikemii (dawka PAS 60 mg), podwyższonego poziomu glukozy (dawka PAS 60 mg), podwyższonego poziomu glukozy prawdopodobnie związanego z zastosowanym leczeniem (dawka PAS 60 mg).

Mając powyższe na uwadze należy podkreślić, że stosując pasyreotydy należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie parametrów dotyczących gospodarki węglowodanowej, z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy, czy hiperglikemii. Natomiast pegwisomant wydaje się być lekiem o bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w kontekście zaburzeń przebiegu gospodarki węglowodanowej.

Podsumowując, w badaniach włączonych do analizy odsetki pacjentów, u których doszło do normalizacji IGF-1 dzięki zastosowaniu PEG są wyższe, niż po zastosowaniu PAS. Brak znamienności statystycznej w ocenie wszystkich punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa dla porównania PEG vs grupa kontrolna, świadczy o bardzo dobrej tolerancji leku. Z kolei w przypadku porównania dla komparatora (PEG vs SSA) wykazano szereg istotności statystycznych, wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia m.in. cukrzycy, hiperglikemii, czy hipoglikemii.

7. Analiza ekonomiczna - uzupełnienie

7.1. Metodyka

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) można rozważyć wykorzystanie innych metod takich jak np. proste zestawienie badań. [1] Odnalezione badania nie pozwoliły na bezpośrednią oraz pośrednią ocenę efektywności klinicznej pegwisomantu (PEG) względem pasyreotydu (PAS) w populacji dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono zestawienie danych bez ilościowych wskaźników różnic (proste zestawienie badań bez dostosowania). Warto jednak pamiętać, że do tak przedstawionego porównania opartego o zestawienia danych należy podchodzić z ostrożnością, i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011⁵). Tym samym bazując na takim porównaniu nie możliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów. Niemniej w badaniach włączonych do analizy odsetki pacjentów, u których doszło do normalizacji IGF-1 dzięki zastosowaniu PEG są wyższe, niż po zastosowaniu PAS. Brak znamienności statystycznej w ocenie wszystkich punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa dla porównania PEG vs grupa kontrolna, świadczy o bardzo dobrej tolerancji leku. Z kolei w przypadku porównania dla komparatora (PEG vs SSA) wykazano szereg istotności statystycznych, wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia np. rezygnacji z powodu AEs, cukrzycy (w tym prawdopodobnie związanej z zastosowanym leczeniem), hiperglikemii (w tym prawdopodobnie związanej z zastosowanym leczeniem, 3 i 4 stopnia nasilenia), hipoglikemii.

Biorąc pod uwagę powyższe, właściwą techniką analityczną w ramach analizy ekonomicznej jest analiza koszty-konsekwencje (ang. *cost-consequences analysis*, CCA).

⁵HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report_indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

W pierwszej kolejności planowano przygotować ramię modelujące przebieg choroby dla pasyreotydu zgodnie z programem lekowym „Leczenie akromegalii pasyreotydem”, który został pozytywnie oceniony przez AOTMiT. W tym celu podjęto próbę wykorzystania parametrów przedstawionych w analizie weryfikacyjnej dla leku *Signifor*[®] [2], które byłyby zgodne z programem lekowym dla PAS jednak z uwagi na uwzględnienie przez autorów niepublikowanych danych dla pasyreotydu (odpowiedź na leczenie, użyteczności stanów zdrowia), które w AWA zostały zaczerpnięte, nie było możliwości zaimplementowania ich do skonstruowanego modelu.

Z tego względu w ramach analizy koszty-konsekwencje zestawiono wyniki dla pasyreotydu przedstawione w analizie weryfikacyjnej (zlecenie nr 90/2017) [2], które dotyczyły 30-letniego horyzontu czasowego oraz wyniki otrzymane dla pegwisomantu w ramach niniejszego uzupełnienia również dla 30-letniego horyzontu czasowego.

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

7.2. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej

W tabeli poniżej zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji u dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii. Wyniki dla pegwisomantu zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*[®] dla 1 000 kroków w 30-letnim horyzoncie czasowym. Natomiast wyniki dla PAS zaczerpnięto z analizy weryfikacyjnej Agencji do zlecenia 90/2017 dla leku *Signifor*[®] [2].

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) oraz estymowanej efektywności praktycznej zastosowania pegwisomantu (PEG) oraz pasyreotydu (PAS) w analizowanym wskazaniu.

Tabela 19 Wyniki analizy koszty-konsekwencje

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	PEG	PAS AWA (zlecenie nr 90/2017) [2]	PEG	PAS AWA (zlecenie nr 90/2017) [2]
Bez uwzględnienia RSS dla PEG				
Koszty całkowite [PLN]	██████████	2 496 223	██████████	2 496 677
Efekt [QALY]	12,45	11,26	12,45	11,26
Współczynnik Koszty- użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	221 689	██████████	221 730
Z uwzględnieniem RSS dla PEG				
Koszty całkowite [PLN]	██████████	2 496 223	██████████	2 496 677
Efekt [QALY]	12,45	11,26	12,45	11,26
Współczynnik Koszty- użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	221 689	██████████	221 730

W 30-letnim horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania pegwisomantu uzyskuje się lepszy efekt zdrowotny niż w przypadku zastosowania pasyreotydu odpowiednio w wysokości 12,45 i 11,26 QALY.

Iloraz kosztu stosowania pegwisomantu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (PEG), wyrażonych jako lata życia skorygowane o jakość wynosi ██████████ odpowiednio z perspektywy NFZ/wspólnej bez uwzględnienia RSS oraz ██████████ odpowiednio z perspektywy NFZ/wspólnej.

Iloraz kosztu stosowania pasyreotydu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (PAS), wyrażonych jako lata życia skorygowane o jakość wynosi 221 689 PLN/QALY / 221 730 PLN/QALY odpowiednio z perspektywy NFZ/wspólnej.

8. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia - uzupełnienie

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie ilu pacjentów leczonych jest obecnie/będzie leczonych pasyreotydem (lek jest dostępny na liście leków refundowanych dopiero od 1 maja 2018 r., stąd nie są dostępne komunikaty NFZ o zużyciu PAS w ramach programu lekowego) nie przygotowano analizy wpływu na system ochrony zdrowia uwzględniającej finansowanie PAS w ramach programu lekowego. Nie są również dostępne dane dotyczące odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie pasyreotydem zgodnie z kryteriami programu lekowego dla PAS (dane niepublikowane, zaczerpnięte w przedłożonych do AOTMiT analizach dla leku *Signifor*[®] [2]), a zatem nie można określić liczby chorych kontynuujących leczenie.

Wszelkie założenia byłyby zatem obarczone dużą dozą niepewności i nie przedstawiałyby rzeczywiste ponoszonych wydatków płatnika, czy też różnic w wydatkach w przypadku wejścia do programu lekowego pegwisomantu.

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania

Strategię wyszukiwania dla ocenianej interwencji przedstawiono w AKL Wnioskodawcy [28]. Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania dla technologii alternatywnej tj. pasyreotydu.

Tabela 20 *PUBMED* (data ostatniego wyszukiwania 16.07.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search Pasireotide	455
#2	Search "pasireotide" [Supplementary Concept]	281
#3	Search Signifor	14
#4	Search SOM 230	463
#5	Search SOM-230	463
#6	Search SOM230	474
#7	Search pasireotida	1
#8	Search pasireotidum	0
#9	Search pasireotide	455
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	482
#11	Search Acromegaly	9983
#12	Search "Acromegaly"[Mesh]	8152
#13	#11 OR #12	9983
#14	#10 AND #13	118

Tabela 21 *Embase* (data ostatniego wyszukiwania 16.07.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'Pasireotide'/exp	1 373
#2	pasireotide	1 448
#3	Signifor	74
#4	SOM 230	344
#5	SOM-230	344

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#6	SOM230	221
#7	pasireotida	1
#8	pasireotidum	0
#9	pasireotide	1 448
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	1 470
#11	Acromegaly	13 702
#12	'Acromegaly'/exp	12 633
#13	#11 OR #12	13 702
#14	#10 AND #13	368

Tabela 22 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 16.07.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Pasireotide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	143
#2	Signifor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#3	SOM 230:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	SOM-230:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#5	SOM230:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#6	pasireotida:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#7	pasireotidum:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	pasireotide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	143
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	144
#10	MeSH descriptor: (Acromegaly) explode all trees	223
#11	Acromegaly:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	383
#12	#11 OR #12	383
#13	#10 AND #13	48

9.2. Strategia wyszukiwania (badania nieopublikowane, serwisy internetowe)

Tabela 23 *ClinicalTrials.gov* (data ostatniego wyszukiwania 16.07.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Pasireotide and acromegaly	11

Tabela 24 *EU Clinical Trials Register* (data ostatniego wyszukiwania 16.07.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Pasireotide and acromegaly	11

9.3. Badania nieopublikowane

Tabela 25 Charakterystyka nieopublikowanych badań dla pasyreotydu (efektywność eksperymentalna oraz praktyczna)

ID badania	Status badania ^a	Rodzaj badania	N	I	K	Okres obs.	Populacja	Komentarz
<i>NCT02354508</i> <i>CSOM230C2413</i> <i>EudraCT: 2014-002630-31</i>	Trwające (zakończona rekrutacja)	nRCT, jednoramienne otwarte (III fazy)	118	PAS LAR 40 mg i 60 mg	Brak	do 72 tyg.	Pacjenci z nieadekwatnie kontrolowaną akromegalią za pomocą SSA	Brak grupy kontrolnej
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354508?term=Pasireotide&cond=acromegaly&rank=1								
<i>NCT02668172</i> <i>EudraCT: 2014-002219-41</i>	Trwające (zakończona rekrutacja)	nRCT, otwarte (IV fazy)	60	PAS LAR 60 mg	PAS 60 mg + PEG	24 tyg.	Pacjenci z dobrze kontrolowaną akromegalią otrzymujący leczenie PEG i SSA przez co najmniej 6 msc	Nieadekwatna populacja
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02668172?term=Pasireotide&cond=acromegaly&rank=2 (Muhammad 2018)								

9.4. Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań dla ocenianej interwencji przedstawiono w AKL Wnioskodawcy [28]. Poniżej przedstawiono jedynie ocenę wiarygodności badań dla technologii alternatywnej tj. pasyreotydu.

9.4.1. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych za pomocą skali JADAD

Tabela 26 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [23]

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 zaślepienie?	+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 informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
Suma max	5/5

Tabela 27 Ocena wiarygodności badań RCT za pomocą skali JADAD (PAOLA)

Kryteria	PAOLA
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	+1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1
Suma max	3/5

9.4.2. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych wg kryteriów *Cochrane Handbook*

Tabela 28 Ocena wiarygodności badań wg *Cochrane Handbook* [20]

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?
	Ukrycie 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 miary 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?
Interpretacja:		
<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie „Tak” oznacza niskie ryzyko wypaczeń • stwierdzenie „Nie” oznacza wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. • stwierdzenie „Niejasne” oznacza nieprecyzyjne lub niewystarczające dane na temat omawianego kryterium 		

9.4.3. 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 29 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej)

Kryteria	Liczba punktów (1/0)
1. Czy badanie zostało opisane jako wielośrodkowe?	
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 30 Ocena wiarygodności badań wg NICE (*Bronstein 2016*)

Kryteria	<i>Bronstein 2016</i>
1. Czy badanie zostało opisane jako wielośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	1
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	1
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	1
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekwentnie (kolejno)?	0
7. Czy jasno zostały opisane wyniki z badania?	1
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (m.in. ze względu na stopień zaawansowania choroby)?	0
Suma	6/8

10. Lista badań wykluczonych (PAS)

Listę badań wykluczonych dla ocenianej interwencji przedstawiono w AKL Wnioskodawcy [28]. Poniżej przedstawiono jedynie listę badań wykluczonych dla technologii alternatywnej tj. pasyreotydu.

Referencja	Powód wykluczenia*
Muhammad A1, van der Lely AJ1, Delhanty PJD1, Dallenga AHG2, Haitzma IK2, Janssen IAMJL1, Heggers SJCM1. Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Controlled With Pegvisomant and First-Generation Somatostatin Analogues (PAPE Study). <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2018 Feb 1;103(2):586-595. doi: 10.1210/jc.2017-02017.	Nieadekwatna populacja (po pegwisomancie)
Fleseriu M1, Rusch E2, Geer EB3; ACCESS Study Investigators. Safety and tolerability of pasireotide long-acting release in acromegaly—results from the acromegaly, open-label, multicenter, safety monitoring program for treating patients who have a need to receive medical therapy (ACCESS) study. <i>Endocrine.</i> 2017 Jan;55(1):247-255. doi: 10.1007/s12020-016-1182-4. Epub 2016 Nov 28.	Nieadekwatna populacja (30% po pegwisomancie)
Sheppard M1, Bronstein MD, Freda P, Serrí O, De Marinis L, Haves L, Rozhinskaya L, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Colao A. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. <i>Pituitary.</i> 2015 Jun;18(3):385-94. doi: 10.1007/s11102-014-0585-6.	Nieadekwatna populacja
Colao A1, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M; Pasireotide C2305 Study Group. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2014 Mar;99(3):791-9. doi: 10.1210/jc.2013-2480. Epub 2014 Jan 13.	Nieadekwatna populacja
Petersenn S1, Farrall AJ, De Block C, Melmed S, Schopohl J, Caron P, Cuneo R, Kleinberg D, Colao A, Ruffin M, Hermosillo Reséndiz K, Hughes G, Hu K, Barkan A. Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, Phase II extension study. <i>Pituitary.</i> 2014 Apr;17(2):132-40. doi: 10.1007/s11102-013-0478-0.	Nieadekwatna interwencja
Petersenn S1, Schopohl J, Barkan A, Mohideen P, Colao A, Abs R, Buchelt A, Ho YY, Hu K, Farrall AJ, Melmed S, Biller BM; Pasireotide Acromegaly Study Group. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2010 Jun;95(6):2781-9. doi: 10.1210/jc.2009-2272. Epub 2010 Apr 21.	Nieadekwatna interwencja
Hannon A.M., Thompson C.J., Sherlock M. Diabetes in Patients With Acromegaly <i>Current Diabetes Reports</i> (2017) 17:2 Article Number: 8. Date of Publication: 1 Feb 2017	Opracowanie wtórne
Silverstein JM1. Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. <i>Pituitary.</i> 2016 Oct;19(5):536-43. doi: 10.1007/s11102-016-0734-1.	Opracowanie wtórne
Shen G., Darstein C., Reséndiz K.H., Hu K. Analysis of pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) data for efficacy and safety from a randomized phase III study of pasireotide LAR in patients with acromegaly inadequately controlled on first-generation somatostatin analogs (SSA) <i>Endocrine Reviews</i> 2015, 36 Supplement 2. Date of Publication: 2015	Abstrakt do PAOLA
Gadelha M.R., Brue T, Fleseriu M., Shimon I., Reséndiz K.H., Kandra A., Pedroncelli A.M., Colao A.. Proactive monitoring and early intervention in the management of pasireotide-induced hyperglycemia: Lessons from the phase III, 24-week paola study. <i>Endocrine Reviews</i> 2015; 36 Supplement 2.	Abstrakt do PAOLA
Colao A., Pedroncelli A.M., Kandra A., Reséndiz K.H., Gadelha M.R. Efficacy and safety of pasireotide long-acting release (LAR) in patients with inadequately-controlled	Abstrakt do PAOLA

Referencje	Powód wykluczenia*
acromegaly treated with first-generation somatostatin analogues (SSA): a study design of a phase IIIb open-label, single arm trial. <i>Endocrine Reviews</i> 2015, 36 Supplement 2. Date of Publication: 2015.	
Colao A, Bronstein M, Brue T. Phase III, multicenter, randomized study (PAOLA) demonstrating that pasireotide LAR has superior efficacy over octreotide LAR and lanreotide ATG in patients with inadequately controlled acromegaly. <i>Endocr Rev</i> 2014, 34.	Abstrakt do PAOLA
Fleseriu M, Gedelha M, Bronstein M. Pasireotide LAR provides superior efficacy over octreotide LAR and lanreotide ATG in patients with inadequately controlled acromegaly: a phase III, multicenter, randomized study (PAOLA). <i>Growth Hormone and IGF Research</i> 2014; 24:S20–S21.	Abstrakt do PAOLA
Sargent J. Pharmacotherapy: pasireotide for uncontrolled acromegaly-new phase III trial data. <i>Nat Rev Endocrinol</i> 2014, 10 (12):700.	Abstrakt do PAOLA
Shen G, Darstein C, Reséndiz K. Analysis of pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) data for efficacy and safety from a randomized phase III study of pasireotide LAR in patients with acromegaly inadequately controlled on first-generation somatostatin analogs (SSA). <i>Endocr Rev</i> 2015; 36:	Abstrakt do PAOLA
Leonart LP1, Ferreira VL1, Tonin FS1, Fernandez-Llimos F2, Pontarolo R3. Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Value Health</i> . 2018 Jul;21(7):874-880. doi: 10.1016/j.jval.2017.12.014. Epub 2018 Feb 8.	Przegląd systematyczny

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

11. Spis tabel

Tabela 1 Zestawienie badań włączonych do analizy PEG vs PAS.....	15
Tabela 2 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań RCT: <i>Trainer 2000, PAOLA</i>	19
Tabela 3 Charakterystyka wyjściowa uczestników badań włączonych do porównania pośredniego: PEG vs PAS przez wspólną grupę referencyjną technologii o skuteczności placebo (PL lub SSA).....	20
Tabela 4 Charakterystyka interwencji w badaniach RCT włączonych do porównania pośredniego (<i>Trainer 2000, PAOLA</i>).....	23
Tabela 5 Wyniki skuteczności klinicznej: normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy (PAS 40, PAS 60) vs grupa kontrolna (badanie PAOLA – <i>Gadelha 2014</i>).....	28
Tabela 6 Skuteczność kliniczna: normalizacja stężenia IGF-1 po 52 tyg. (<i>Gadelha 2015, Colao 2015</i>) oraz do 30 msc (<i>Gadelha 2017</i>), PAS 40, PAS 60 (faza <i>extension</i> do badania PAOLA).....	29
Tabela 7 Skuteczność kliniczna: normalizacja stężenia IGF-1 po 26 i 52 tyg.; PAS (faza <i>extension</i> do badania <i>Colao 2014</i> ; publikacja <i>Bronstein 2016</i>).....	29
Tabela 8 Wyniki skuteczności klinicznej: procentowa zmiana stężenia IGF-1 w surowicy po 24 tyg.; PAS (40 mg, 60) vs grupa kontrolna (<i>Gadelha 2014</i>).....	29
Tabela 9 Zestawienie punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy).....	30
Tabela 10 Zestawienie punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (procentowa zmiana stężenia IGF-1 w surowicy).....	32
Tabela 11 Analiza profilu bezpieczeństwa: (PAS 40, PAS 60) vs grupa kontrolna (badanie PAOLA – <i>Gadelha 2014</i>).....	33
Tabela 12 Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań innych niż RCT (<i>Gadelha 2015, Gadelha 2017, Colao 2015, Bronstein 2016</i>).....	34
Tabela 13 Zestawienie punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa (<i>Trainer 2000, Gadelha 2014, Colao 2015, Gadelha 2015, Gadelha 2017, van der Lely 2011</i>).....	35
Tabela 14 Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią, PAS (40, 60) vs SSA (<i>Gadelha 2014 - PAOLA</i>).....	39
Tabela 15 Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią w podgrupach pacjentów w zależności od wyjściowego stanu tolerancji glukozy, PAS vs SSA (<i>Gadelha 2014 - PAOLA</i>).....	40
Tabela 16 Rozpoczęcie leczenia przeciwcukrzycowego, PAS (40, 60) vs SSA (<i>Gadelha 2014 - PAOLA</i>).....	40
Tabela 17 Analiza gospodarki węglowodanowej na podstawie badań innych niż RCT (<i>Gadelha 2015, Gadelha 2017, Colao 2015, Bronstein 2016</i>).....	41
Tabela 18 Gospodarka węglowodanowa – średnie stężenie poziom HbA _{1c} oraz FPG w (<i>Bronstein 2016</i>).....	41
Tabela 19 Wyniki analizy koszty-konsekwencje.....	47
Tabela 20 <i>PUBMED</i> (data ostatniego wyszukiwania 16.07.2018 r.).....	49
Tabela 21 <i>Embase</i> (data ostatniego wyszukiwania 16.07.2018 r.).....	49
Tabela 22 <i>COCHRANE</i> (data ostatniego wyszukiwania 16.07.2018 r.).....	50
Tabela 23 <i>ClinicalTrials.gov</i> (data ostatniego wyszukiwania 16.07.2018 r.).....	51
Tabela 24 <i>EU Clinical Trials Register</i> (data ostatniego wyszukiwania 16.07.2018 r.).....	51
Tabela 25 Charakterystyka nieopublikowanych badań dla pasyreatydu (efektywność eksperymentalna oraz praktyczna).....	51
Tabela 26 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [23].....	52

Tabela 27 Ocena wiarygodności badań RCT za pomocą skali JADAD (PAOLA).....	52
Tabela 28 Ocena wiarygodności badań wg <i>Cochrane Handbook</i> [20].....	53
Tabela 29 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej)	54
Tabela 30 Ocena wiarygodności badań wg NICE (<i>Bronstein 2016</i>).....	54

12. Spis wykresów

Wykres 1 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy pośredniej (<i>Trainer 2000, PAOLA</i>)	18
Wykres 2 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy pośredniej (<i>Trainer 2000, PAOLA</i>)	18

13. 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. Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego: Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E.22.0)*z dnia 22 września 2017 r.
3. 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.
4. 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.
5. Bianchi A, Valentini F, Iudrio 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. Bolański M, Ruchala 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. Bronstein MD, Fleseriu M, Neggers S, Colao A, Sheppard M, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Farrall AJ, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Freda P. Pasireotide C2305 Study Group. Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study. *BMC Endocr Disord.* 2016 Apr 2;16:16. doi: 10.1186/s12902-016-0096-8.; *BMC Endocrine Disorders* (2016) 16:1 Article Number: 16. Date of Publication: 2016.
8. 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.
9. Buhk JH, Jung S, Psychogios MH 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.
10. 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
11. Colao A. Pasireotide LAR maintains biochemical control in patients with acromegaly: results from the extension of randomised, phase III, PAOLA study. Poster EP-810. European Congress of Endocrinology; 2015; Dublin, Ireland.
12. Cook DJ, Greengold HL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med.* 1997 Aug 1;127(3):210-6.
13. 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.
14. Gadelha M.R., Bronstein M.D., Brue T., Gr Coculescu M., De Marinis L., Fleseriu M., Guitelman M., Pronin V., Raverot G., Shimon I., Fleck J., Kandra A., Pedroncelli A.M., Colao A. Biochemical control is maintained with pasireotide LAR in patients with acromegaly: Results from the extension of a randomized phase III study (PAOLA). Abstracts, PPO9-Acromegaly. The Endocrine Society's 97th Annual Meeting & Expo; 5 marzec 2015; San Diego, USA.
15. Gadelha M.R., Bronstein M.D., Brue T., De Marinis L., Fleseriu M., Guitelman M., Raverot G., Shimon I., Fleck J., Gupta P., Pedroncelli A.M., Colao A. Long-acting pasireotide provides clinical benefit in patients with acromegaly: Results from a 30-month analysis of the phase 3 PAOLA study. *Endocrine Reviews* (2017) 38:3 Supplement 1. Date of Publication: 1 Jun 2017.
16. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, Fleck J, Abut M, Pedroncelli AM, Colao A, Pasireotide C2402 Study Group. (2014) Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(11):875-884.

17. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Tablice trwania życia 2016 rok: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
18. Golicki D., Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. Arch Med Sci, DOI: 10.5114/aoms.2015.52126.
19. Hannon A, M, Thompson C, J, Sherlock M. Diabetes in Patients with Acromegaly. Curr Diab Rep (2017), 17:8.
20. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated March 2011].
21. Indirect evidence :indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
22. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Komunikaty DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-październik 2017): <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7104.html>
23. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
24. Leonart LP1, Ferrelra VL1, Tonin FS1, Fernandez-Limos F2, Pontarolo R3. Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Value Health. 2018 Jul;21(7):874-880. doi: 10.1016/j.jval.2017.12.014..Epub 2018 Feb 8.
25. 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.
26. Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD, Lucas T, Alvarez-Escolá C, Manzanares R, Cameselle-Teijeiro J, Luque-Ramírez 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.
27. Materiały udostępnione przez Firmę Zlecającą (*data of file*).
28. Moher D, Cook DJ, Eastwood S I 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.
29. 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.
30. NHS England 2016. Evidence review: pasireotide for acromegaly as third-line treatment (adults). Dostęp: https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/clinical-commissioning-wave4/user_uploads/a03x11-pasiretd-evidnc-rep.pdf (18.07.2018).
31. NUEVORTA. Analiza efektywności klinicznej. Pegwisomant (Somavert®) w leczeniu akromegalii. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
32. NUEVORTA. Analiza problemu decyzyjnego. Pegwisomant (Somavert®) w leczeniu akromegalii. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
33. NUEVO HTA. Analiza ekonomiczna: Somavert® (pegwisomant) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
34. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku: <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>.
35. Orlewska E., Kos-Kudła B., Sowiński J. Wyniki fazy retrospektywnej badania obserwacyjnego Lanro-Study oceniającego zużycie zasobów ochrony zdrowia w populacji polskich pacjentów z akromegalią, leczonych preparatem Somatuline AUTOGEL. Borgis - Nowa Medycyna 3/2012, s. 39-46.
36. 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..
37. Schmid HA, Brue T, Colao A, Gadelha MR, Shimon I, Kapur K, Pedroncelli AM, Fleseriu M. (2016) Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. Endocrine 53(1):210–219.

-
38. 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.
 39. Slevers 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.
 40. Skala NICE. Quality assessment for Case series. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
 41. 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 26. pii: EJE-17-0996.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. Zgliczyński W, Zdunowski P. Pegvisomant—growth hormone receptor antagonist in the treatment of acromegaly. *Endokrynol Pol*. 2007 Sep-Oct;58(5):408-16.