



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Somavert (pegwisomant)**

**we wskazaniu:**

akromegalia i gigantyzm przysadkowy (ICD-10: E22.0)  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.26.2018

Data ukończenia: 24 lipca 2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pfizer Limited.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Pfizer Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Pfizer Limited.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AACE</b>	American Association of Clinical Endocrinologists
<b>ACG</b>	Acromegaly Consensus Group
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>ALP</b>	fosfataza zasadowa (alkaliczna)
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CPMP</b>	Committee for Proprietary Medicinal Products
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne (ang. <i>C-Reactive Protein</i> )
<b>DA</b>	agonista dopaminy
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ES</b>	The Endocrine Society
<b>FIRS</b>	Fons d'Investissement pour la Recherche Scientifique
<b>GAR</b>	German Acromegaly Register
<b>GGN</b>	górna granica normy
<b>GH</b>	hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone</i> )
<b>HTA/EBM</b>	Health Technology Assessment/Evidence Based Medicine
<b>hsCRP</b>	białko ostrej fazy oznaczane metodą ultraczułą (ang. <i>high sensitivity C-Reactive protein</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IGF-1</b>	insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. <i>insulin-like growth factor</i> )
<b>IHL</b>	lipidy wewnątrzwątrobowe (ang. <i>intrahepatic lipid</i> )
<b>IMCL</b>	lipidy wewnątrzkomórkowe (ang. <i>intramyocellular lipid</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LAN</b>	lanreotyd
<b>OCT</b>	oktreotyd
<b>LD</b>	dehydrogenaza mleczanowa
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>PEG</b>	pegwisomant
<b>PLN</b>	Złoty
<b>PTE</b>	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kontrolne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RP</b>	Rekomendacja Prezesa
<b>SD</b>	odchylenie standardowe
<b>SEEN</b>	Spanish Society of Endocrinology and Nutrition
<b>SID / SIE</b>	Italian Society for the Study of Diabetes / Italian Endocrinological Society

---

<b>SMR</b>	standaryzowany współczynnik umieralności (ang. standardized mortality ratio)
<b>SRK</b>	Stanowisko Rady Konsultacyjnej
<b>SRL</b>	ligandy receptorów somatostatynowych
<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości
<b>SA</b>	analogi somatostatyny
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>USG</b>	ultrasonografia
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu .....	6
2. Podsumowanie .....	7
3. Przedmiot i historia zlecenia .....	11
4. Problem decyzyjny .....	12
4.1. Problem zdrowotny .....	12
4.2. Technologia wnioskowana .....	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją .....	13
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....	17
6.1. Opis metodyki .....	17
6.3. Wyniki .....	18
6.3.1. Badania wtórne .....	18
6.3.2. Badania pierwotne .....	20
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie .....	35
8. Skuteczność i bezpieczeństwo technologii opcjonalnej .....	36
9. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....	36
10. Konkurencyjność cenowa .....	37
11. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	38
12. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna .....	38
13. Piśmiennictwo .....	44
14. Załączniki .....	47
14.3. Strategie wyszukiwania publikacji .....	47
14.4. Diagram selekcji badań .....	50

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

06.07.2018 r., PLD.46434.1522.2018.1.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Somavert (pegwisomant) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 15 mg

▪ Wnioskowane wskazanie:

Akromegalia i gigantyzm przysadkowy (ICD-10: E22.0)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

■■■■■ PLN (koszt 1 opakowania),

■■■■■ PLN (koszt wnioskowanej terapii)

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Somavert (pegwisomant), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 15 mg we wskazaniu: akromegalia i gigantyzm przysadkowy (ICD-10: E22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

### Problem zdrowotny

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu, spowodowanym najczęściej guzem przysadki. Skutkiem tego są zmiany wyglądu zewnętrznego oraz wielu powikłań układowych (głównie sercowo-naczyniowych) prowadzących do pogorszenia jakości życia.

Gigantyzm to nadmierny wzrost w efekcie działania nadmiaru hormonu wzrostu u dzieci i młodzieży, u których nie doszło jeszcze do zrośnięcia nasad kości długich z trzonami.

Częstość występowania akromegalii waha się od 50 do 70 przypadków na milion. Przy czym dane te mogą być zaniżone. Zachorowalność wynosi 4/mln w skali roku (zarówno w Polsce, jak i na świecie), z jednakową częstością u obu płci. Szczyt rozpoznań przypada na 40-50 rok życia. W Polsce chorych na akromegalię jest około 2000 osób.

Gigantyzm przysadkowy jest chorobą rzadką, rozpoznawaną rzadziej niż akromegalia. Częściej choroba rozpoznawana jest u pacjentów płci męskiej i może wystąpić w każdym wieku.

Umieralność osób z akromegalią jest około 2-2,5 razy większa niż w ogólnej populacji. Nieleczeni mają krótszą przewidywaną długość życia średnio o 10 lat, zaś śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i nowotworów jest u nich od 2 do 4 razy większa niż w populacji ogólnej.

U dzieci z gigantyzmem obserwuje się wyjątkowo szybki wzrost i często cechy otyłości. Zwiększony wzrost może wiązać się z ryzykiem występowania nieprawidłowości związanych szczególnie z układem kostnym i ruchowym.

Głównym celem leczenia jest normalizacja stężenia GH oraz IGF-1, a następnie usunięcie lub zmniejszenie guza przysadki. Terapia powinna minimalizować liczbę powikłań oraz uwzględniać stan pacjenta.

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, oceniana technologia lekowa ratuje życie, zapobiega przedwczesnemu zgonowi, prowadzi do poprawy stanu zdrowia, a także poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w roz. 5 niniejszego opracowania.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono 1 przegląd systematyczny Moore 2009, 4 badania RCT: Madsen 2011/Madsen 2012, Ghigo 2009, Trainer 2009 i Trainer 2000 oraz 2 duże badania obserwacyjne: ACROSTUDY i GAR dotyczące populacji pacjentów z akromegalią.

Według autorów przeglądu Moore 2009, PEG jest wysoce skuteczny w poprawie poziomu IGF-1. Obserwowano poprawę objawów choroby, ale brak jest dowodów naukowych na skuteczność długoterminową w tym aspekcie, jakość życia, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych i bezpieczeństwo.

#### IGF-1

W badaniu Madsen 2011/Madsen 2012 (PEG+SA vs SA) wykazano, iż zmiany IGF-1 w obu porównywanych grupach po 24. tyg. leczenia nie osiągnęły istotności statystycznej ( $p=0,15$ ). Również w badaniu Trainer 2009 (PEG vs PEG+OCT vs OCT) różnica między ocenianymi grupami w odsetku pacjentów, którzy uzyskali normalizację IGF-1 nie była istotna statystycznie. Natomiast w badaniu Ghigo 2009 (PEG vs OCT) średnia redukcja IGF-1 w porównaniu do wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa wśród pacjentów leczonych PEG niż OCT, odpowiednio -53% (SD 26,3) vs -42% (SD 28,7);  $p=0,04$  w 24. tyg. obserwacji i -55% (SD 32,9) vs -43% (SD 30,3);  $p=0,04$  w 52. tyg. obserwacji. Jednakże różnice między grupami dotyczące odsetka pacjentów, którzy uzyskali normalizację nie osiągnęły istotności statystycznej. W badaniu Trainer 2000 (PEG w dawkach 10 mg/d, 15 mg/d i 20 mg/d vs placebo) średnie stężenie IGF-1 w surowicy istotnie statystycznie zmniejszyło się we wszystkich grupach stosujących PEG w porównaniu z placebo ( $p<0,001$ ): zmiana względem wartości początkowych wyniosła dla placebo:  $-4,0 \pm 16,8$  oraz dla PEG 10 mg/d:  $-26,7 \pm 27,9$  ng/ml; PEG 15 mg/d:  $-50,1 \pm 26,7$ ; PEG 20 mg/d:  $-62,5 \pm 21,3$ .

## GH

We wszystkich badaniach RCT u pacjentów stosujących PEG stwierdzono wzrost poziomu GH w surowicy. W badaniach Madsen 2011/Madsen 2012 wykazano istotny statystycznie wzrost poziomu GH w surowicy u pacjentów stosujących terapię skojarzoną PEG+SA vs SA, a w badaniu Trainer 2000 stężenie GH po 12 tyg. leczenia, w grupie PEG stosującej dawki 15 mg/d i 20 mg/d było istotnie statystycznie wyższe niż u pacjentów z grupy placebo, wyniosło odpowiednio: PEG w dawce 15 mg/d:  $21,4 \pm 22,7$  ng/ml ( $p < 0,001$ ), PEG w dawce 20 mg/d:  $22,7 \pm 27,8$  ng/ml ( $p < 0,001$ ), placebo:  $8,7 \pm 20,1$  ng/ml. Natomiast w badaniach Ghigo 2009 i Trainer 2009 nie odniesiono się do istotności statystycznej względem tego punktu końcowego.

## Objawy akromegalii

W badaniu Trainer 2000 wykazano istotną statystycznie redukcję średniego rozmiaru pierścionka u pacjentów stosujących PEG w dawkach 15 mg/d i 20 mg/d w porównaniu z placebo: średni rozmiar pierścionka w grupie zmniejszył się: dla dawki 15 mg/d: o  $1,9 \pm 2,0$  (w porównaniu z placebo  $p = 0,001$ ) oraz dla dawki 20 mg/d: o  $2,5 \pm 3,3$  (w porównaniu z placebo  $p < 0,001$ ). Dla dawki 10 mg/d różnica w porównaniu z placebo nie była istotna statystycznie. W badaniach Ghigo 2009 i Trainer 2009 wskazano, iż w ocenianych grupach osiągnięto podobną poprawę rozmiaru pierścionka.

We wszystkich badaniach wskazano, iż zastosowanie terapii PEG przyczynia się do poprawy ogólnych objawów akromegalii. W badaniu Ghigo 2009 (PEG vs OCT) pacjenci z obu ocenianych grup osiągnęli podobną poprawę całkowitych objawów akromegalii i pojedynczych objawów oraz poprawę ciężkości objawów. Natomiast w badaniu Trainer 2000 średnie wyniki odnoszące się do poszczególnych objawów akromegalii, a także średni wynik ogólny poprawiły się we wszystkich grupach stosujących PEG, natomiast uległy nieznacznemu pogorszeniu w grupie placebo.

## Jakość życia

W badaniach Madsen 2011/Madsen 2012, Ghigo 2009 i Trainer 2009 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia.

W badaniu ACROSTUDY wykazano, że zastosowanie zarówno monoterapii PEG, jak i terapii skojarzonej z SA lub DA powodowało obniżenie średniego poziomu IGF-1 poniżej górnej granicy normy (w ciągu 7 lat obserwacji). Większy odsetek pacjentów leczonych PEG w monoterapii uzyskiwał średni poziom IGF-1 < GGN w 1, 2, 3, 4 i 6 roku obserwacji, natomiast na początku badania oraz w 5 i 7 roku większy odsetek tych pacjentów dotyczył grupy leczonej DA+PEG. Zmniejszenie wielkości guza raportowano u ok. 20% pacjentów, zwiększenie u 7%, natomiast zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie u 3% (wszystkich badanych).

W badaniu GAR najskuteczniejsze było leczenie farmakologiczne i dotyczyło 63% pacjentów. Normalizację IGF-1 uzyskało 68,9% pacjentów przyjmujących SA w monoterapii, 53,2% pacjentów przyjmujących DA w monoterapii oraz 75,3% pacjentów przyjmujących PEG w monoterapii.

Ocenę PEG w populacji pacjentów z gigantyzmem przysadkowym oparto o 4 badania retrospektywne lub serie przypadków. W badaniach Mangupli 2016 i Goldenberg 2008 wykazano, że zastosowanie terapii skojarzonej PEG z oktreotydem Lar (i ew. kabergoliną) powodowało normalizację poziomu IGF-1 oraz poprawę w objawach klinicznych (w tym zmniejszenie prędkości wzrostu czy ustanie nadmiernego pocenia się). W żadnym z tych badań nie obserwowano progresji guza, wyjątkiem był 1 pacjent (Goldenberg 2008), u którego odstawiono PEG, a następnie zmieniono leczenie (ponowna operacja, a następnie radioterapia). W badaniu Creao 2016 pokazano, że monoterapia PEG kontrolowała chorobę (Creao 2016). Natomiast w badaniu Rostomyan 2015 wykazano, że zastosowanie PEG, głównie w skojarzeniu, przed operacją powodowało kontrolę choroby u 50% pacjentów, natomiast po operacji u 54% osób.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Moore 2009 po PEG raportowano przede wszystkim występowanie zdarzeń niepożądanych, tj. bóle głowy oraz wzrost poziomu enzymów wątrobowych.

W badaniach RCT włączonych do analizy nie odnotowano żadnego zgonu związanego ze stosowaniem pegwisomantu. W większości badań raportowano związane z leczeniem: podwyższony poziom enzymów wątrobowych (Madsen 2011/Madsen 2012, Ghigo 2009, Tainer 2009, Tainer 2000), nudności (Madsen 2011/Madsen 2012, Ghigo 2009, Tainer 2000), bóle głowy (Madsen 2011/Madsen 2012, Ghigo 2009, Tainer 2000), wymioty (Ghigo 2009), nadwrażliwość (Ghigo 2009), biegunka (Ghigo 2009, Tainer 2000), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (Tainer 2000), infekcje górnych dróg oddechowych (Tainer 2000), gazy jelitowe (Tainer 2000).

W badaniach Ghigo 2009 (PEG vs OCT) i Trainer 2009 (PEG vs PEG+OCT vs OCT) nie stwierdzono zauważalnej różnicy odnośnie występowania zdarzeń niepożądanych w porównywanych grupach. W badaniu tym 13% pacjentów z grupy PEG przerwało leczenie z powodu AEs; w badaniu Trainer 1 pacjent stosujący PEG przerwał leczenie z powodu ciężkich AEs.



W badaniu Ghigo 2009 klinicznie istotne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (trzykrotnie przekraczające normę) stwierdzono u 7% pacjentów leczonych PEG i u 7% leczonych OCT, wszyscy ci pacjenci początkowo mieli prawidłowe wartości enzymów wątrobowych. Trzech pacjentów (2 z grupy PEG i 1 z grupy OCT) wycofało swój udział w badaniu z powodu zwiększonego stężenia enzymów wątrobowych, które po zaprzestaniu terapii uległo normalizacji. Natomiast w badaniu Trainer 2009 klinicznie istotne zwiększenie enzymów wątrobowych (powyżej trzykrotności normy) stwierdzono u 1 pacjenta stosującego PEG, 4 pacjentów otrzymujących PEG+OCT oraz u 1 pacjenta w grupie kontrolnej. U 3 pacjentów z grupy PEG+OCT doszło do zwiększenia poziomu enzymów wątrobowych > 10 x norma. W badaniu Trainer 2000 u 1 pacjenta po 8 tygodniach stosowania PEG w dawce 15 mg/d stwierdzono wystąpienie poważnego zdarzenia niepożądanego: stężenie aminotransferazy wyniosło u niego 904 jednostek na litr (norma: od 0 do 47), a aminotransferazy asparaginowej wyniosło 389 jednostek na litr (norma: od 0 do 37). Pacjenta tego wycofano z badania.

#### Wielkość guza przysadki

W badaniu Ghigo 2009 stwierdzono, iż różnica odnosząca się do średniej zmiany wielkości guza w obu porównywanych grupach nie była istotna statystycznie. W pozostałych badaniach nie odnoszono się do istotności statystycznej dla tego punktu końcowego.

W badaniu Trainer 2000 u żadnego pacjenta nie stwierdzono znaczącej zmiany objętości guza. W żadnej z grup PEG średnia zmiana objętości guza nie była znacząco różna niż w grupie placebo. Natomiast w badaniach Ghigo 2009 i Trainer 2009 raportowano przypadki  $\geq 20\%$  zwiększenie objętości guza w porównaniu do początkowego jego rozmiaru u pacjentów stosujących PEG: w badaniu Ghigo 2009 u 4 pacjentów, a w badaniu Trainer 2009 u 1 pacjenta.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu ACROSTUDY wskazały, że DN u pacjentów leczonych PEG w monoterapii lub skojarzeniu z DA lub SSA raportowano łącznie 3424 DN u 946 pacjentów, z czego 617 uznano za cDN, a 401 za związane z leczeniem. Nie raportowano zgonów uznanych za związane z leczeniem. Do najczęściej występujących DN należał wzrost poziomu IGF-1 u 10,1% pacjentów, natomiast u mniej niż 5% raportowano: wzrost poziomu transaminaz wątrobowych, ból głowy, niedobór wit. D, artralgia, choroba zwyrodnieniowa stawów, DN związane z miejscem podania leku, astenia, depresja, polipy jelita grubego, kamica żółciowa i nawrót guza przysadki.

#### **Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, zastosowanie ocenianej technologii lekowej wskazuje na wyższe korzyści zdrowotne niż ryzyko. Wskazano także, iż podczas stosowania pegwisomantu zalecane jest monitorowanie stężenia aminotransferaz oraz kontrola obrazu MR guza przysadki.

#### **Konkurencyjność cenowa**

Zgodnie z otrzymanymi opiniami ekspertów oraz odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów z akromegalią, po niepowodzeniu leczenia operacyjnego lub radioterapii oraz farmakoterapii opartej o analogii somatostatyny, można zastosować kabergolinę lub/i pegwisomant.

Aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się: lanreotyd i oktreotyd (analogii somatostatyny I generacji), refundowane m.in. we wskazaniu: akromegalia, a także pasyreotyd (analog somatostatyny II generacji), refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pasyreotydem”. Obecnie kabergolina nie jest refundowana w Polsce.

Koszt 3-miesięcznej terapii pegwisomantem wynosi [REDAKTOWANO] PLN (przy oszacowaniach opartych o zużycie fiolek leku), natomiast alternatywnymi lekami: 4,11 tys. lub 2,86 tys. PLN dla kabergoliny (w zależności od opakowania leku), 14,56 tys. dla oktreotydu, 16,73 tys. dla lanreotydu i 30,97 tys. dla pasyreotydu.

#### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Koszt 3-miesięcznego leczenia pegwisomantem 1 pacjenta uwzględniając zużycie fiolek wynosi: [REDAKTOWANO] PLN, natomiast uwzględniając zużycie opakowań: [REDAKTOWANO] PLN. Koszt 3-miesięcznego leczenia pegwisomantem 102 pacjentów (populacja docelowa, u której może być zastosowany oceniany lek, oszacowana na podstawie opinii eksperckich) wyniesie: uwzględniając zużycie fiolek: [REDAKTOWANO] PLN lub uwzględniając zużycie opakowań: [REDAKTOWANO] PLN. Roczny koszt leczenia pegwisomantem 102 pacjentów, uwzględniając zużycie fiolek wyniesie: [REDAKTOWANO] PLN, natomiast uwzględniając zużycie opakowań: [REDAKTOWANO] PLN.

#### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, w leczeniu akromegalii stosuje się: pegwisomant, kabergolinę lub też kontynuuje terapię SA. W wytycznych

wskazano, że w przypadku nieskuteczności analogów somatostatyny (aktualnie refundowanych leków w leczeniu akromegalii) dodaje się do nich kabergolinę lub pegwisomant, lub też stosuje pegwisomant z lub bez kabergoliny (leki nierefundowane w Polsce).

Zalecenia związane z leczeniem gigantyzmu są analogiczne do leczenia akromegalii. Jedynie w wytycznych amerykańskich zwrócono uwagę na konieczność uzyskania jak najszybszej kontroli w celu zapobiegnięcia wystąpienia deformacji mięśniowo-szkieletowych i zatrzymania patologicznego wzrostu młodych pacjentów. W odnalezionym dodatkowo opracowaniu UpToDate z 2018 r. dla gigantyzmu przysadkowego, wśród opcji terapeutycznych wymieniono operację, radioterapię oraz farmakoterapię: oktreotydem (jako obecnie najczęściej stosowany), bromokryptyną, terapię kombinowaną oktreotydem z bromokryptyną, lanreotydem (przy czym zaznaczono, że doniesienia o stosowaniu go u dzieci są ograniczone, podobnie jak w przypadku pasyreotydu) oraz pegwisomantem.

Efektywność kliniczną technologii alternatywnych opisano razem z efektywnością kliniczną ocenianej technologii lekowej.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 28.06.2018 r., znak PLD.46434.1522.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 06.07.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Somavert (pegwisomant) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań á 15 mg we wskazaniu: akromegalia i gigantyzm przysadkowy (ICD-10: E22.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Aktualnie trwa proces oceny leku Somavert (pegwisomant), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg lub 15 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawkę, EAN 5909990006281 i 5909990006298 w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10: E22.0)”.

W 2011, 2013 i 2014 r. substancja czynna pegwisomant była już oceniana w Agencji. W 2011 r. Rada Konsultacyjna oraz Prezes Agencji opowiedzieli się za usunięciem świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej „leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert (pegwisomant)”. W latach 2013 i 2014 zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji wydali decyzje za usunięciem świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie pegwisomantu w rozpoznaniach według kodu ICD-10: D35.2 (nowotwór niezłośliwy (przysadka)) oraz D35.0 (nowotwór niezłośliwy (nadnercza)) i D44.3 (nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)), realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej [SRK 9/2011, RP 4/2011, SRP 270/2013, RP 188/2013, SRP 111/2014, RP 100/2014].

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Akromegalia

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH, ang. *growth hormone*), spowodowanym najczęściej guzem przysadki. Skutkiem tego są zmiany wyglądu zewnętrznego z powiększeniem twarzoczaszki, rąk i stóp, rozrostem tkanek miękkich, kości i narządów wewnętrznych oraz wielu powikłań układowych (głównie sercowo-naczyniowych), które prowadzą do pogorszenia jakości życia i odpowiadają za zwiększoną śmiertelność u chorych nieleczonych.

[Szczeklik 2017, Zgliczyński 2011, Bolanowski 2014]

#### Gigantyzm przysadkowy

Gigantyzm to nadmierny wzrost w efekcie działania nadmiaru GH u dzieci i młodzieży, u których nie doszło jeszcze do zrośnięcia nasad kości długich z trzonami. Pomimo postępu w poznaniu molekularnych podstaw wydzielania GH, dokładne mechanizmy patofizjologiczne u pacjentów z gruczolakami przysadki są nieznane.

[Szczeklik 2017, UpToDate 2018]

#### Epidemiologia

Częstość występowania akromegalii waha się od 50 do 70 przypadków na milion. Przy czym źródła wskazują, że dane te mogą być zaniżone. W związku z tym, że niemal wyłączną przyczyną akromegalii są gruczolaki przysadki wydzielające somatotropinę (stanowią 11-13% wszystkich gruczolaków przysadki), a w prowadzonych badaniach epidemiologicznych ich częstość została oszacowana na 200-1000/mln, to rzeczywista częstość występowania akromegalii może sięgać nawet 130/mln.

Zachorowalność wynosi 4/mln w skali roku (zarówno w Polsce, jak i na świecie), z jednakową częstością u obu płci. Szczyt rozpoznań przypada na 40-50 rok życia.

Szacuje się, że w Polsce chorych na akromegalię jest około 2000 osób.

Gigantyzm przysadkowy jest chorobą rzadką, rozpoznawaną rzadziej niż akromegalia. Większość endokrynologów dziecięcych podczas całej swojej kariery ma do czynienia z jednym - dwoma przypadkami tej choroby. W badaniu Abe 1999 wśród 2367 dzieci i młodzieży z guzem przysadki, u 15 rozpoznano gigantyzm przysadkowy (0,6%). Choroba może wystąpić w każdym wieku.

[Szczeklik 2017, Zgliczyński 2011, UpToDate 2018]

#### Rokowanie

Rokowanie zależy od wielkości i lokalizacji guza przysadki oraz doświadczenia neurochirurga. W wyspecjalizowanych ośrodkach skuteczność leczenia chirurgicznego waha się od 80-90% w przypadku mikrogruczolaków do <50% w przypadku guzów o średnicy > 1 cm.

Umieralność osób z akromegalią jest około 2-2,5 raza większa niż w ogólnej populacji. Nieleczeni mają krótszą przewidywaną długość życia średnio o 10 lat, zaś śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i nowotworów jest u nich od 2 do 4 razy większa niż w populacji ogólnej. Standaryzowane współczynniki umieralności (SMR – standardized mortality ratio) wahają się między 1,2 a 3,6. 60% chorych umiera z powodu powikłań ze strony układu krążenia, 25% - z powodu chorób układu oddechowego, zaś 15% - z powodu nowotworów złośliwych.

Głównym celem leczenia akromegalii jest normalizacja stężenia GH oraz IGF-1, a następnie usunięcie lub zmniejszenie guza przysadki. Terapia powinna minimalizować liczbę powikłań oraz uwzględniać stan pacjenta.

Skuteczne leczenie pozwalające na utrzymanie stężenia GH w surowicy oznaczonego metodą immunohistochemiczną <46 pmol (1 µg/l) oraz zmniejszenie stężenia IGF-1 do normy dla płci i wieku, zmniejsza śmiertelność do poziomu populacji ogólnej.

U dzieci z gigantyzmem obserwuje się wyjątkowo szybki wzrost i często cechy otyłości. Zwiększony wzrost może wiązać się z ryzykiem występowania nieprawidłowości związanych szczególnie z układem kostnym i ruchowym.

[Szczeklik 2017, Zgliczyński 2011, Holdaway 2004, UpToDate 2015, Rostomyan 2015]

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Somavert, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Somavert, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawek, 5909990006298
Kod ATC	H01AX01 (inne hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi)
Substancja czynna	pegwisomant
Wnioskowane wskazanie	akromegalia i gigantyzm przysadkowy (ICD-10: E22.0)
Dawkowanie	1 fiołka po 15 mg co drugi dzień
Droga podania	podskórna (należy codziennie zmieniać miejsce wstrzyknięcia, aby zapobiec wystąpieniu lipohipertofii)
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	90 dni
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pegwisomant jest analogiem ludzkiego GH zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonistą receptora GH. Pegwisomant wiąże się z receptorami GH na powierzchni komórki, blokując wiązanie się GH z receptorem i zapobiegając przekazaniu sygnału do wnętrza komórki. Pegwisomant jest wysoce selektywny dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, w tym z receptorem dla prolaktyny.

### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Somavert]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	13.11.2002 r. (Komisja Europejska)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny (SA) nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.

Warto zauważyć, że oceniane wskazanie jest szersze niż to zarejestrowane. W ChPL Somavert poinformowano, że nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ocenianego produktu leczniczego u dzieci w wieku od 0 do 17 lat (nie ma dostępnych danych).

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych

Skutki następstw akromegalii / gigantyzmu przysadkowego	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Wojciech Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Mieczysław Szalecki – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii dziecięcej
Przedwczesny zgon	X	X	X

Skutki następstw akromegalii / gigantyzmu przysadkowego	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Wojciech Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Mieczysław Szalecki – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii dziecięcej
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X		X
Niezdolność do pracy	X	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X	X

Dodatkowo prof. Andrzej Lewiński poinformował, że „Akromegalia wiąże się z ryzykiem przedwczesnego zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, oddechowych, zaburzeń metabolicznych i rozwoju nowotworów. Ogranicza zdolność do samodzielnej egzystencji i zdolność do pracy, ponieważ upośledza sprawność pacjenta w stopniu znacznym. Często stopień powiększenia i obrzęku dłoni, a także nakładający się zespół cieśni nadgarstka uniemożliwiają wykonanie prostych, ale precyzyjnych czynności, jak np. zapięcie guzika czy pisanie. Choroba prowadzi także do objawów hipogonadyzmu oraz może powodować znaczne ograniczenia pola widzenia jeśli guz nacieka skrzyżowanie nerwów wzrokowych (w akromegalii guzy najczęściej są duże w momencie postawienia rozpoznania). Dodatkowo, u pacjenta występują znaczne zmiany rysów twarzy oraz proporcji ciała co prowadzi do zaburzeń relacji społecznych oraz depresji. Wszystkie konsekwencje akromegalii powodują przewlekłe cierpienie i obniżają jakość życia.” Natomiast prof. Mieczysław Szalecki wskazał, że skutki następstw akromegalii zależą „od indywidualnego przebiegu choroby, wieku rozpoznania, stadium zaawansowania i obecności powikłań.”

**Tabela 4. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg ekspertów klinicznych**

Prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Wojciech Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Mieczysław Szalecki – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii dziecięcej
<b>Rokowania pacjentów</b>		
„Akromegalia jest chorobą, która – jeśli nie jest prawidłowo leczona – prowadzi do niepełnosprawności oraz licznych powikłań ze strony wszystkich właściwie narządów i układów, które to powikłania prowadzą do zwiększonej umieralności chorych. Wśród konsekwencji akromegalii należy wymienić powiększenie twarzoczaszki, rąk i stóp, rozrost tkanek miękkich, kości oraz narządów wewnętrznych, osłabienie mięśni, zmiany zwyrodnieniowo-zniekształcające układu ruchu, zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia miesiączkowania u kobiet, a impotencja u mężczyzn, objawy uciskowe związane z obecnością guza. Choroba jest związana ponadto ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, zaburzeń metabolicznych, a także chorób nowotworowych.”	„Pacjenci z niekontrolowaną akromegalią (brak normalizacji stężeń GH i IGF-1) charakteryzują się dwukrotnie zwiększoną śmiertelnością w porównaniu do populacji ogólnej z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, naczyniowo-mózgowych, metabolicznych oraz nowotworowych. Współczynnik śmiertelność ulega normalizacji wśród pacjentów, u których udało się uzyskać dzięki leczeniu normalizację stężeń czynników wzrostowych”.	„Ocena skuteczności i powikłań indywidualna, wieloczynnikowa.”
<b>Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby</b>		
„Najbardziej dotkliwe są widoczne zmiany związane z przerostem tkanek, prowadzące do zaburzeń depresyjnych (zmiany wyglądu zewnętrznego) oraz niepełnosprawności.”	„Powikłania akromegalii wynikają nie tylko z miejscowego efektu ekspansji i ucisku guza przysadki na otaczające struktury, takie jak skrzyżowanie nerwów wzrokowych powodując zaburzenia pola widzenia, ale przede wszystkim z długotrwałej ekspozycji organizmu na wysokie stężenia GH i IGF-1, co przyczynia się do rozwoju licznych chorób towarzyszących znacznie obniżających jakość życia oraz odpowiadających za przedwczesne zgony. Najbardziej dotkliwe dla pacjentów z akromegalią są silne bóle głowy oraz powikłania ze strony narządu ruchu wynikające z nasilonych zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych zarówno stawów osiowych, jak i stawów obwodowych. Te powikłania prowadzą	„Bóle głowy i kostno-stawowe, utrata wzroku, wielohormonalna niedoczynność przysadki z powikłaniami.”

	do niepełnosprawności z akromegalią.”	chorych	
--	---------------------------------------	---------	--

**Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych**

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Wojciech Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Mieczysław Szalecki – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii dziecięcej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia			X
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X		X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X	X	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		X	X

Ponadto prof. Andrzej Lewiński poinformował, że „Leczenie akromegalii pegwisomantem nie jest leczeniem przyczynowym i nie prowadzi do wyleczenia. Taki efekt może zapewnić jedynie doszczętne wycięcie guza. Jest to natomiast leczenie, które przynajmniej częściowo uwalnia chorego od objawów choroby i od jej powikłań lub zmniejsza ich nasilenie. Zapobiega przez to przedwczesnym zgonom i znacząco poprawia jakość życia, przedłuża je i pozwala odzyskać częściowo utraconą sprawność.” Natomiast prof. Mieczysław Szalecki podał, że istotność wnioskowanej technologii zależy „ od indywidualnego przebiegu choroby, wieku rozpoznania, stadium zaawansowania i obecności powikłań”.

Tabela 6. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii		Prof. dr hab. Wojciech Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii		Prof. dr hab. Mieczysław Szałecki – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii dziecięcej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
<b>Zdolność poruszania się</b>	Brak problemów z chodzeniem		x		x		x
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x	x		x	
	Brak możliwości chodzenia						
<b>Samoopieka</b>	Brak problemów z samoopieką		x		x		x
	Jakieś problemy z samoopieką	x	x	x		x	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się	x					
<b>Zwykłe czynności</b>	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		x		x		x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	x	x		x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych	x					
<b>Ból / dyskomfort</b>	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		x		x		x
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	x	x		x	
	Krańcowy ból lub dyskomfort	x					
<b>Niepokój / przygnębienie</b>	Brak niepokoju i przygnębienia		x		x		x
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x	x	x		x	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	x					



## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań dotyczących leczenia pegwisomantem pacjentów z akromegalią lub gigantyzmem przysadkowym dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej: PubMed via Medline, EmBase via Ovid oraz the Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 10-11.07.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	pacjenci z akromegalią lub gigantyzmem przysadkowym	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
<b>Interwencja</b>	pegwisomant (produkt leczniczy Somavert) podawany podskórnie	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
<b>Komparator</b>	nie ograniczono	-
<b>Punkty końcowe</b>	punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa	oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne (z/bez metaanalizy) lub inne opracowania HTA/EBM;</li> <li>eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją (w pierwszym kroku wyszukiwano badania III fazy)*;</li> <li>w odniesieniu do akromegalii: badania obserwacyjne (prospektywne lub retrospektywne) o populacji <math>\geq 1\ 000</math> pacjentów**;</li> <li>w odniesieniu do gigantyzmu przysadkowego: badania obserwacyjne, w których uczestniczyło <math>&gt; 1</math> osoba leczona PEG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>prace poglądowe;</li> <li>przeglądy niesystematyczne;</li> <li>analizy post-hoc czy analizy podgrup z badań już uwzględnionych w analizie,</li> <li>w odniesieniu do akromegalii: badania obserwacyjne (prospektywne lub retrospektywne) o populacji <math>&lt; 1\ 000</math> pacjentów**;</li> <li>w odniesieniu do gigantyzmu przysadkowego: opis przypadku.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim,</li> <li>publikacje dostępne w pełnym tekście</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia;</li> <li>badania, dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych czy bez wyników.</li> </ul>

\*w przypadku ich odnalezienia nie włączano innych badań.

\*z uwagi na krótki czas przygotowania niniejszego opracowania, zdecydowano się na włączenie ty ko największych badań obserwacyjnych.

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu, przy uwzględnieniu podanych powyżej kryteriów selekcji, do dalszej analizy dotyczącej pacjentów z akromegalią włączono:

- 1 opracowanie wtórne: przegląd systematyczny Moore 2009;
- 4 badania RCT: badanie Madsen 2011, którego część wyników opublikowano w publikacji Madsen 2012 oraz badania Ghigo 2009, Trainer 2009 i Trainer 2000,
- 2 badania obserwacyjne: ACROSTUDY (Trainer 2009, van der Lely 2011, Freda 2015, van der Lely 2016, Tritos 2016, Strasburger 2018 – w niniejszym opracowaniu opisano wyniki najbardziej aktualne tj. z publikacji Strasburger 2018)<sup>1</sup> oraz GAR (Schofl 2013).

Natomiast do dalszej analizy odnoszącej się do pacjentów z gigantyzmem przysadkowym, włączono 3 publikacje opisujące badania retrospektywne: Mangupli 2016, Creo 2016, Rostomyan 2015 oraz 1 publikację opisującą serię przypadków: Goldenberg 2008.

<sup>1</sup> Pozostałe badania zawierały wyniki dotyczące tych samych punktów końcowych, ale ocenianych w krótszych okresach obserwacji.

## 6.3 Wyniki

### 6.3.1. Badania wtórne

**Tabela 8. Opis metodyki i wyników przeglądu systematycznego**

Autor i rok badania	Metodyka badania	Wyniki i wnioski badania
Moore 2009	<p>Przegląd systematyczny (i ocena efektywności kosztowej)</p> <p>P: pacjenci ze zdiagnozowaną akromegalią.</p> <p>I: pegwisomant (PEG).</p> <p>C: jakikolwiek lub brak leczenia.</p> <p>O: jakikolwiek właściwy klinicznie punkt końcowy, zmiany w poziomie IGF-1 i GH.</p> <p>S: przeglądy systematyczne, RCT, badania kliniczne z quasi-randomizacją, badania porównawcze bez randomizacji lub serie przypadków z <math>\geq 10</math> pacjentami.</p> <p>Nie stosowano dodatkowych ograniczeń.</p> <p>Źródła danych: bazy (Cochrane Library (Wiley), MEDLINE (Ovid), MEDLINE (Ovid) In-Process, EMBASE (Ovid), CINAHL (EBSCO); National Research Register and ClinicalTrials (dla badań trwających i nieopublikowanych); ZETOC, ENDO 2006 Endocrine Society's 88th annual meeting (dla abstraktów), przegląd piśmiennictwa w badaniach, konsultacje z ekspertami klinicznymi w danej dziedzinie.</p> <p>Okres przeszukiwań: do marca 2007 r.</p>	<p>Włączono 1 RCT (Trainer 2000) i 17 badań nierandomizowanych (Barkan 2005, Jorgensen 2005, Feenstra 2005, van der Lely 2001, Sesmilo 2002, Fairfield 2002, Parkinson 2002, Parkinson 2003a, Parkinson 2003b, Parkinson 2004, Jehle 2005, Paisley 2006, Biering 2006, Colao 2006, Pivonello 2007, Schreiber 2007, Parkinson 2007).</p> <p><b>Wyniki:</b></p> <p><u>Poziom IGF-1</u></p> <p>W RCT zaobserwowano istotną statystycznie redukcję IGF-1 po leczeniu wszystkimi, trzema dawkami PEG, ale nie w grupie placebo; we wszystkich okresach obserwacji po rozpoczęciu badania wykazano różnice istotne statystycznie w grupach PEG vs placebo. W 12 tygodniu odsetek pacjentów z normalizacją poziomu IGF-1 wyniósł 10%, 38%, 75% i 82% odpowiednio w grupie placebo, PEG 10 mg, PEG 15 mg i PEG 20 mg. W przedłużeniu badania RCT van der Lely 2001 (n=90) po 12 miesiącach normalizację poziomu IGF-1 uzyskała 97% (maksymalna dawka PEG wynosiła 40 mg/dzień).</p> <p>W badaniu Schreiber 2007 na początku 11% pacjentów miało normalizację IGF-1, a po 6, 12 i 24 miesiącach odpowiednio: 64%, 71% i 76% (przy czym wyniki na początku badania były dostępne dla 157 z 229 pacjentów, a po 6, 12 i 24 miesiącach odpowiednio dla 147, 102 i 39 pacjentów). Autorzy tego badania różnice w wynikach w porównaniu z tymi z przedłużenia RCT tłumaczyli wyższym compliance (przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych) i lepszym monitorowaniem dopasowywania dawki PEG w badaniu klinicznym. W badaniu Colao 2006 z 14 pacjentów ocenionych w 12 miesiącu u 8 (57%) obserwowano redukcję IGF-1 do normalnego zakresu, a u kolejnych 3 pacjentów redukcję od 1 do 1,3 razy normalnego zakresu. W badaniu Feenstra 2005 w 18 tygodniu leczenia PEG+SA obserwowano normalizację IGF-1 u 81% (21/26) pacjentów, a w 42 tygodniu u 95% (18/19); (przy czym mediana tygodniowej dawki PEG wyniosła 60 mg/tydzień). W badaniu Jorgensen 2005 (składającym się z 5 faz: leczenia SA, wycofania SA przez 2 miesiące, leczenia PEG 10 mg/dzień (6 tyg.), leczenia PEG 15 mg/dzień (6 tyg.) i leczenia PEG 15 mg/dzień z SA 30 mg/2-4 tyg. (12 tyg.)) terapia skojarzona PEG+SA redukowała IGF-1 do niższego poziomu niż monoterapia zarówno PEG czy SA, ale nie osiągnięto istotności statystycznej. Warto zauważyć, że brak kontroli dla każdej fazy tego badania i zmiany leczenia utrudniają interpretację wyników. Na terapii skojarzonej 9 z 10 pacjentów osiągnięto normalizację IGF-1. W badaniu Jehle 2005 wszyscy pacjenci osiągnęli normalizację IGF-1 po 15,3 miesiącach leczenia PEG, a 5 pacjentów było zdolnych zmniejszyć częstość podawania PEG do mniej niż codziennie, zachowując normalny poziom IGF-1.</p> <p><u>Poziom GH</u></p> <p>W RCT po leczeniu PEG istotnie zwiększało się stężenie GH do 15 ng/ml powyżej poziomu wartości początkowych (baseline; ok 8 ng/ml) i osiągnięto istotną statystycznie różnicę dla wszystkich, trzech dawek PEG vs baseline. W grupie placebo zmiana była mała i nie istotna statystycznie. W przedłużeniu RCT po 6 miesiącach leczenia PEG średni poziom GH był istotnie podwyższony do dwukrotności tego z baseline.</p> <p>W badaniu Colao 2006 (n=16) średni zakres GH w baseline wyniósł 3,4-74,8 ng/ml (średnia 23 ng/ml [95% CI: 10,9; 35,0]). Po leczeniu, pomijając 1 pacjenta, który nie przyjął PEG, zakres wyniósł 6,3-145 ng/ml (średnia 33,1 [95% CI: 11,3; 54,9]). Nie u wszystkich pacjentów obserwowano wzrost poziomu GH. Zakres zmian vs baseline wyniósł -17 do +52 ng/ml (średnia zmiana +10,8 ng/ml [95% CI: -1,7; +23,3]). W badaniu Jorgensen 2005 monoterapia PEG zwiększyła ponad 2-krotnie średni poziom GH. Terapia skojarzona zmniejszyła poziom GH i stłumiła niektóre wzrosty spowodowane PEG (nie wykazano różnic istotnych statystycznie).</p> <p><u>Objawy akromegalii</u></p> <p>W RCT w 12 tygodniu istotną statystycznie poprawę w porównaniu z baseline zanotowano w obręku tkanek miękkich i nadmiernym poceniu się w grupach przyjmujących dwie najwyższe dawki PEG oraz w zmęczeniu we wszystkich, trzech grupach przyjmujących PEG. W grupie placebo nie obserwowano zmian istotnych statystycznie, z wyjątkiem zmęczenia, które uległo pogorszeniu.</p>

		<p>W badaniu Jehle 2005 (n=10) w średnim okresie leczenia 15,3 (± 4.6) miesięcy zanotowano trend w kierunku poprawy. W badaniu Colao 2006 u 10 pacjentów raportowano korzystny trend w kierunku poprawy w porównaniu z wartościami początkowymi; żadna zmiana w indywidualnej kategorii objawów nie osiągnęła istotności statystycznej. W badaniu Schreiber 2007 obserwowano istotną statystycznie poprawę (6 miesięcy vs baseline) w obrzęku tkanek miękkich, bólu głowy, bólu stawów i ogólnych warunkach fizycznych oraz w wynikach ogółem [wyniki mogą być podatne na błąd próby, ponieważ 62 z 229 pacjentów wypełniło kwestionariusz w baseline oraz 56 po 6 miesiącach]. W RCT i badaniu Jehle 2005 raportowano istotną statystycznie redukcję w rozmiarze pierścionka-palca (<i>finger-ring size</i>), która była związana z terapią PEG.</p> <p><u>Wielkość guza</u></p> <p>W RCT leczenie PEG nie zmieniło średniej objętości guza w stosunku do baseline i żaden pacjent nie wykazał klinicznie istotnego wzrostu guza. W przedłużeniu RCT nie obserwowano istotnej statystycznie zmiany vs baseline w średniej objętości guza (-0,033 ml [95% CI: -0,15; +0,08], p=0,353). Dwóch pacjentów miało progresję wzrostu guza wymagającą leczenia, jednak autorzy nie mogli znaleźć związku przyczynowego.</p> <p>W badaniu Colao 2006 (n=14) raportowano średnią zmianę w objętości guza wynoszącą 0,026 ml (95% CI: -0,21; +1,56). W badaniu Jehle 2005 obserwowano małe klinicznie nieistotne powiększenie guza u 2 z 10 pacjentów (trwanie terapii 12-20 tygodni). W badaniach (Feenstra 2005, Jorgensen 2005) oceniających terapię skojarzoną (PEG+SA) raportowano podobne wyniki (nieistotne statystycznie).</p> <p><u>Zdarzenia niepożądane i wycofanie z leczenia</u></p> <p>W RCT w grupie PEG 20 mg/dzień obserwowano trochę wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych niż w placebo. 1 pacjenta wycofano z leczenia PEG z powodu bólu głowy, a innego z powodu wzrostu poziomu enzymów wątrobowych, w grupie placebo wycofano 1 pacjenta z powodu uporczywego bólu głowy. W przedłużeniu RCT obserwowano wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych niż w RCT. Wycofano 19% (30/160) pacjentów z różnych powodów (9 – zdarzeń niepożądanych, 5 – braku skuteczności, 12 – „dobrowolnie”, 2 – utraty z obserwacji, 2 – naruszenia protokołu).</p> <p>W badaniu Schreiber 2007 całkowity odsetek wycofań nie był jasny. W badaniu Colao wycofano 25% (4/16) pacjentów (1 – niepowodzenie wstrzyknięcia PEG, 1 – wzrostu poziomu enzymów wątrobowych, 1 – niezdolności do przestrzegania protokołu, 1 – słabego compliance). W przedłużeniu RCT poziom enzymów wątrobowych pozostawał na normalnym poziomie. W badaniu Schreiber 2007 obserwowano wzrost poziomu enzymów wątrobowych ponad normę u 9% (21/229) pacjentów; u 12 z nich poziom przekroczonego 3-krotnie. Z 12 pacjentów, z przekroczoną normą, u 7 uzyskano normalizację podczas leczenia PEG, u 4 po wycofaniu z leczenia PEG, u 1 poziom pozostał wysoki, ale kontynuowano leczenie PEG. Szczegóły 6 pacjentów z badania Schreiber podano w raporcie Biering 2006. W raporcie tym 4% (6/142) pacjentów wycofano na stałe z leczenia PEG, z powodu wzrostu poziomu enzymów wątrobowych.</p> <p><u>Inne</u></p> <p>W 4 badaniach (Sesnilo 2002, Paisley 2006, Colao 2006, Parkinson 2002) raportowano istotną statystycznie zmianę poziomu vs baseline kilku markerów ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Wyniki nie były zgodne między badaniami, w związku z czym nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków. W 1 badaniu (Pivonello 2007) obserwowano istotną statystycznie poprawę w strukturze serca i funkcjonowaniu (Doppler echokardiografia) po 18 miesiącach leczenia PEG.</p> <p>W 2 badaniach (Fairfield 2002, Parkinson 2003a) obserwowano, że PEG zmniejsza obrót kostny. W kilku małych badaniach nierandomizowanych (Barkan 2005, Parkinson 2002, Parkinson 2003b, Colao 2006, Jehle 2005, Jorgensen 2005) raportowano wyniki laboratoryjne odnoszące się do insuliny i/lub metabolizmu glukozy. Ogólny kierunek wyników był korzystną zmianą wskazującą na poprawę wyrównania metabolicznego. Trudno jednak ocenić znaczenie tych wyników na samopoczucie pacjenta.</p> <p><b>Wnioski:</b> PEG jest wysoce skuteczny w poprawie poziomu IGF-1. Obserwowano poprawę objawów choroby, ale brak jest dowodów naukowych na skuteczność długoterminową w tym aspekcie, jakość życia, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (<i>compliance</i>) i bezpieczeństwo.</p>
--	--	---

## 6.3.2. Badania pierwotne

## Akromegalia

Tabela 9. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego – badania RCT

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki badania																																														
<p><b>Madsen 2011/ Madsen 2012</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> granty otrzymane od firm Ipsen i Pfizer oraz od The Danish Medical Research Council</p>	<p>Jednośrodkowe, otwarte, równoległe badanie randomizowane z grupą kontrolną, oceniające możliwość zmiany monoterapii analogami somatostatynnymi (ang. <i>somatostatin analog</i>, SA) zapewniającej dobrą kontrolę choroby u pacjentów z akromegalią na terapię skojarzoną: składającą się z pegwisomantu stosowanego w niskich dawkach oraz zmniejszonej dawki analogów somatostatynnych.</p> <p>- zaślepienie: brak</p> <p>- typ hipotezy: superiority</p> <p><u>Okres obserwacji</u></p> <p>24 tygodnie</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <p>- PEG+SA (terapia skojarzona): pegwisomant w dawce 15-30 mg podawany 2 razy w tygodniu oraz SA (połowa zwykłej dawki),</p> <p>- SA (monoterapia analogami somatostatynnymi):</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci z dobrze kontrolowaną akromegalią (GH &lt; 0,5 µg/l i/lub IGF-1 w surowicy w normie dla danego wieku pacjenta) stosujący analogi somatostatynni w monoterapii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- potwierdzona lub spodziewana alergia na pegwisomant,</p> <p>- ciąża lub opieka nad dzieckiem,</p> <p>- potwierdzona choroba wątroby lub podwyższone poziomy enzymów wątrobowych o niewyjaśnionej etiologii,</p> <p>- cukrzyca typu 1,</p> <p>- jakkolwiek choroba mogąca wpływać na wyniki przeprowadzanego badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>18 (11 kobiet, 7 mężczyzn):</p> <p>- PEG + SA: 12 pacjentów</p> <p>- SA: 6 pacjentów</p>	<p><b>Skuteczność</b></p> <p><u>Poziom IGF-1, GH oraz tolerancja glukozy</u></p> <p>Wartości IGF-1 w obu grupach były porównywalne, zarówno w odniesieniu do wartości początkowych i wartości po 24 tyg. leczenia. Zmiany IGF-1 między wartościami początkowymi a wartościami po 24. tyg. badania nie różniły się pomiędzy ocenianymi grupami (p=0,15). Natomiast w okresie obserwacji w obu grupach wzrósł poziom bioaktywnego IGF-1, różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.</p> <p>Początkowy średni poziom GH, a także nadir GH były porównywalne w obu grupach. Wykazano istotny statystycznie wzrost poziomu GH w surowicy u pacjentów stosujących terapię skojarzoną PEG+SA, co było zgodne z oczekiwaniami autorów badania.</p> <p>Na początku badania obie grupy nie różniły się pod względem tolerancji glukozy oraz stężenia insuliny. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do poziomu glukozy. Wydzielanie insuliny podczas doustnego testu tolerancji glukozy, w porównaniu do wartości początkowych, w grupie PEG+SA wzrosło, natomiast w grupie SA zmniejszyło się – różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (p=0,04).</p> <p>Początkowo nieprawidłowa tolerancja glukozy występowała u 75,0% pacjentów w grupie PEG+SA oraz u 33,3% pacjentów w grupie SA (p=0,18), po 24. tyg. leczenia u odpowiednio 66,6% (grupa PEG+SA) i 50% (grupa SA) (p=1,00).</p> <p><b>Poziom GH oraz tolerancja glukozy – wybrane wyniki</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parametr</th> <th colspan="2">PEG + SA</th> <th colspan="2">SA</th> <th rowspan="2">Wartość p</th> </tr> <tr> <th>Tydz. 0.</th> <th>Tydz. 24.</th> <th>Tydz. 0.</th> <th>Tydz. 24.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Średni poziom GH (µg/l)</td> <td><b>0,72 (0,16; 2,61)</b></td> <td><b>1,47 (0,29; 3,42)</b></td> <td><b>0,88 (0,18; 2,3)</b></td> <td><b>0,44 (0,16; 2,79)</b></td> <td><b>0,008</b></td> </tr> <tr> <td>Nadir GH</td> <td><b>0,58 (0,12; 1,56)</b></td> <td><b>1,10 (0,26; 2,45)</b></td> <td><b>0,39 (0,05; 1,80)</b></td> <td><b>0,36 (0,07; 1,61)</b></td> <td><b>0,001</b></td> </tr> <tr> <td>IGF-1 (µg/l)</td> <td>221,0 ± 16,6</td> <td>189,0 ± 29,5</td> <td>208,6 ± 18,5</td> <td>204,0 ± 18,3</td> <td>0,15</td> </tr> <tr> <td>Glukoza na czczo (mmol/l)</td> <td>5,9 (4,9; 7,3)</td> <td>5,7 (4,8; 8,5)</td> <td>5,6 (4,2; 6,0)</td> <td>5,2 (3,7; 6,2)</td> <td>0,75</td> </tr> <tr> <td>Insulina na czczo (pmol/l)</td> <td>13,7 (0,8; 35,3)</td> <td>24,4 (9,1; 41,2)</td> <td>20,8 (10,7; 111)</td> <td>26,4 (14,2; 119)</td> <td>0,26</td> </tr> <tr> <td>Szczytowe wydzielanie insuliny (min.)</td> <td><b>181 (61; 507)</b></td> <td><b>238 (119; 385)</b></td> <td><b>317 (105; 1490)</b></td> <td><b>266 (99; 1042)</b></td> <td><b>0,04</b></td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	PEG + SA		SA		Wartość p	Tydz. 0.	Tydz. 24.	Tydz. 0.	Tydz. 24.	Średni poziom GH (µg/l)	<b>0,72 (0,16; 2,61)</b>	<b>1,47 (0,29; 3,42)</b>	<b>0,88 (0,18; 2,3)</b>	<b>0,44 (0,16; 2,79)</b>	<b>0,008</b>	Nadir GH	<b>0,58 (0,12; 1,56)</b>	<b>1,10 (0,26; 2,45)</b>	<b>0,39 (0,05; 1,80)</b>	<b>0,36 (0,07; 1,61)</b>	<b>0,001</b>	IGF-1 (µg/l)	221,0 ± 16,6	189,0 ± 29,5	208,6 ± 18,5	204,0 ± 18,3	0,15	Glukoza na czczo (mmol/l)	5,9 (4,9; 7,3)	5,7 (4,8; 8,5)	5,6 (4,2; 6,0)	5,2 (3,7; 6,2)	0,75	Insulina na czczo (pmol/l)	13,7 (0,8; 35,3)	24,4 (9,1; 41,2)	20,8 (10,7; 111)	26,4 (14,2; 119)	0,26	Szczytowe wydzielanie insuliny (min.)	<b>181 (61; 507)</b>	<b>238 (119; 385)</b>	<b>317 (105; 1490)</b>	<b>266 (99; 1042)</b>	<b>0,04</b>
Parametr	PEG + SA		SA		Wartość p																																												
	Tydz. 0.	Tydz. 24.	Tydz. 0.	Tydz. 24.																																													
Średni poziom GH (µg/l)	<b>0,72 (0,16; 2,61)</b>	<b>1,47 (0,29; 3,42)</b>	<b>0,88 (0,18; 2,3)</b>	<b>0,44 (0,16; 2,79)</b>	<b>0,008</b>																																												
Nadir GH	<b>0,58 (0,12; 1,56)</b>	<b>1,10 (0,26; 2,45)</b>	<b>0,39 (0,05; 1,80)</b>	<b>0,36 (0,07; 1,61)</b>	<b>0,001</b>																																												
IGF-1 (µg/l)	221,0 ± 16,6	189,0 ± 29,5	208,6 ± 18,5	204,0 ± 18,3	0,15																																												
Glukoza na czczo (mmol/l)	5,9 (4,9; 7,3)	5,7 (4,8; 8,5)	5,6 (4,2; 6,0)	5,2 (3,7; 6,2)	0,75																																												
Insulina na czczo (pmol/l)	13,7 (0,8; 35,3)	24,4 (9,1; 41,2)	20,8 (10,7; 111)	26,4 (14,2; 119)	0,26																																												
Szczytowe wydzielanie insuliny (min.)	<b>181 (61; 507)</b>	<b>238 (119; 385)</b>	<b>317 (105; 1490)</b>	<b>266 (99; 1042)</b>	<b>0,04</b>																																												

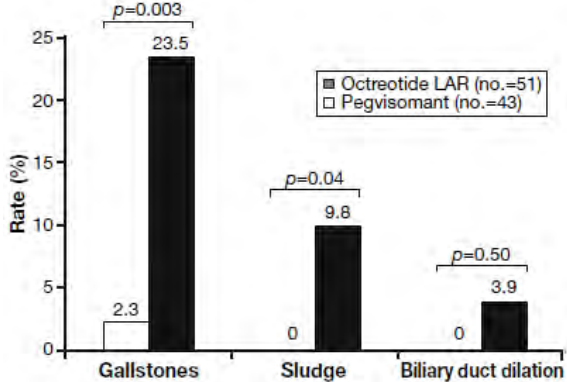
Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki badania
	<p>długodziałający oktreotyd (10-30 mg/4 tyg.) lub lanreotyd (80 mg/4 tyg.).</p>		<p><u>Wrażliwość na insulinę oraz metabolizm substratów</u></p> <p>Spoczynkowe wydatki energetyczne w obu grupach nie zmieniły podczas badania. Nie stwierdzono różnic między grupami pod względem szybkości utleniania glukozy, lipidów i białek.</p> <p>Wrażliwość na insulinę na początku badania była podobna w obu grupach. Nie odnotowano znaczących zmian w obrębie grup ani pomiędzy grupami.</p> <p><u>Indeks HOMA-IR (wskaźnik insulinooporności)</u></p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do indeksu HOMA-IR (p=0,09). Zmiany w indeksie HOMA-IR w żadnej z grup nie korelowały ze zmianami IHL lub IMCL.</p> <p><u>Enzymy wątrobowe</u></p> <p>W początkowym okresie nie było IS różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wyników testów wątrobowych. W porównaniu zmian jakie zaszły w wynikach przeprowadzonych testów wątrobowych po 24. tyg. leczenia względem wartości początkowych – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Jednakże zmiana aminotransferazy alaninowej (AIAT) prawie osiągnęła istotność statystyczną (PEG+SA: 5,5 (-7-173) vs. SA: -0,5 (-7-5); p=0,06).</p> <p>W grupie PEG+SA analiza wariancji (ANOVA) dla powtarzalnych pomiarów wykazała istotne statystycznie zmiany po zastosowanym leczeniu w odniesieniu do poziomu bilirubiny (p=0,045), fosfatazy zasadowej (ALP) (p=0,005) oraz czynników krzepnięcia II, VII i X (p&lt;0,001).</p> <p><u>Markery zapalne i adipokiny</u></p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do zmian hs-CRP, cytokin i chemokin.</p> <p>W obu grupach, całkowita ilość adipokiny oraz jej podfrakcji po zastosowanej terapii utrzymała na stabilnym poziomie. Wyjątkiem był spadek adipokiny o małej masie cząsteczkowej, który został zaobserwowany w grupie SA (p=0,04). U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem badania, stwierdzono ujemną korelację wysokocząsteczkowej adipokiny z IHL (R<sup>2</sup>=0,43; p=0,006).</p> <p><u>Tkanka mięśniowa (western blot)</u></p> <p>Nie stwierdzono różnic pomiędzy badanymi grupami odnośnie poziomów całkowitego oraz ufosforylowanego białka STAT5.</p> <p><u>Skład ciała</u></p> <p>Obie grupy były porównywalne, zarówno przed rozpoczęciem badania i po 24 tygodniowym okresie obserwacji, pod względem masy ciała, składu mineralnego kości, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.</p> <p>Podczas pomiarów przed rozpoczęciem badania, poziom IHL u pacjentów korelował z tłuszczową masą ciała (r<sup>2</sup>=0,43; p=0,006), natomiast po 24. tyg. leczenia, w obu grupach nie stwierdzono korelacji między zmianą IHL i całkowitą tłuszczową masą ciała.</p> <p><u>Jakość życia</u></p> <p>Ogólny stan zdrowia, oceniony wg kwestionariusza EQ-5D, zarówno przed badaniem i po 24 tygodniowym okresie obserwacji, był porównywalny w obu grupach. Wykazano (na podstawie kwestionariusza PASQ), iż w grupie PEG+SA nie zaszły zmiany odnoszące się do pocenia się (początkowo: punktacja PASQ: 0 (0;5), po 24 tyg.: 0 (0;7)), natomiast w grupie SA nastąpiła istotna poprawa odnosząca się do tego parametru (początkowo: punktacja PASQ: 2 (0;5), po 24 tyg.: 0,5 (0;5); p=0,01), natomiast pozostałe wyniki (ból głowy, bóle stawów, zmęczenie, obrzęki, drętwienie) oraz ogólny stan pacjenta w obu grupach były porównywalne.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki badania																						
			<p><b>Jakość życia na podstawie kwestionariuszy PASQ oraz EQ-5D – wybrane wyniki</b></p> <table border="1" data-bbox="936 277 2033 472"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Kwestionariusz</th> <th colspan="2">PEG + SA</th> <th colspan="2">SA</th> <th rowspan="2">Wartość p</th> </tr> <tr> <th>Tydz. 0.</th> <th>Tydz. 24.</th> <th>Tydz. 0.</th> <th>Tydz. 24.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PASQ – wyniki ogólne</td> <td>2 (0; 8)</td> <td>2 (0; 5)</td> <td>6 (2; 8)</td> <td>3.5 (2; 8)</td> <td>0,27</td> </tr> <tr> <td>EQ-5D – podsumowanie wyników</td> <td>68,2 ± 8.5</td> <td>77,3 ± 4.6</td> <td>73,2 ± 3.8</td> <td>76,5 ± 6.4</td> <td>0,95<sup>1)</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1)</sup> Różnice między grupami wartości po 24. Tyg. obserwacji względem wartości początkowych.</p> <p><b>IHL i IMCL</b></p> <p>W grupie PEG+SA po zastosowanej terapii wzrosła procentowa zawartość IHL (1,4 ± 0,5), natomiast w grupie SA uległa zmniejszeniu (-3,6 ± 1,6) (p=0,002). Wzrost IHL w grupie PEG+SA był istotny statystycznie (p=0,01), natomiast spadek IHL w grupie SA nie osiągnął istotności statystycznej (p=0,08).</p> <p>Procentowa zawartość IMCL po zastosowanym leczeniu względem wartości początkowych zmniejszyła się w grupie PEG+SA (-0,11 ± 0,04), a w grupie SA wzrosła (0,11 ± 0,06) (p=0,01). Zanotowany wzrost IMCL w grupie PEG+SA był dodatnio skorelowany ze stosowaną dawką pegwisomantu (r<sup>2</sup>=0,52; p=0,01), ale nie był skorelowany ze stosowaniem niższej dawki SA (r<sup>2</sup>=0,33; p=0,07).</p> <div data-bbox="936 746 1653 1104"> </div> <p><b>Ryc. Bezwzględna zmiana IHL i IMCL podczas 24 tygodniowego okresu obserwacji</b></p> <p>W grupie stosującej terapię skojarzoną PEG+SA, nie było korelacji pomiędzy zmianą IHL i zmianą: IGF-1 (r<sup>2</sup>=0,08; p=0,40), średnim GH (r<sup>2</sup>=0,01; p=0,01) ani nadir GH (r<sup>2</sup>=0,09; p=0,37).</p> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <p><u>Zdarzenia niepożądane</u></p> <p>W grupie PEG+SA wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane: podwyższony poziom enzymów wątrobowych (2/12 pacjentów: u jednego pacjenta stwierdzono łagodne zwiększenie enzymu dehydrogenazy mleczanowej (LD) w 18. tygodniu badania, u drugiego pacjenta stwierdzono podwyższony poziom LD i aminotransferazy alaninowej, trwające po 24. tygodniu badania, które uległy normalizacji po zakończeniu badania). Ponadto u 1 pacjenta stwierdzono nudności i bóle głowy, które stopniowo ustępowały po zastosowaniu monoterapii SA.</p>	Kwestionariusz	PEG + SA		SA		Wartość p	Tydz. 0.	Tydz. 24.	Tydz. 0.	Tydz. 24.	PASQ – wyniki ogólne	2 (0; 8)	2 (0; 5)	6 (2; 8)	3.5 (2; 8)	0,27	EQ-5D – podsumowanie wyników	68,2 ± 8.5	77,3 ± 4.6	73,2 ± 3.8	76,5 ± 6.4	0,95 <sup>1)</sup>
Kwestionariusz	PEG + SA		SA		Wartość p																				
	Tydz. 0.	Tydz. 24.	Tydz. 0.	Tydz. 24.																					
PASQ – wyniki ogólne	2 (0; 8)	2 (0; 5)	6 (2; 8)	3.5 (2; 8)	0,27																				
EQ-5D – podsumowanie wyników	68,2 ± 8.5	77,3 ± 4.6	73,2 ± 3.8	76,5 ± 6.4	0,95 <sup>1)</sup>																				

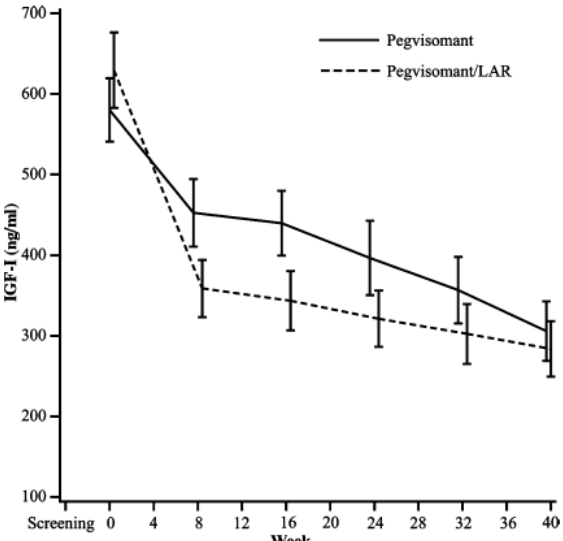
Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki badania																					
<b>Ghigo 2009</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer	Wieloośrodkowe (50 ośrodków, w 13 krajach), otwarte badanie randomizowane porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pegwisomantu i oktreotydu LAR (OCT) wśród pacjentów z akromegalią wcześniej nieleczonych. - typ hipotezy: superiority  <u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie  <u>Interwencje:</u> - pegwisomant w początkowej dawce 10 mg/d, maksymalna dawka: 40 mg/d, - krótkodziałający oktreotydu LAR w początkowej dawce 50 µg 3 razy na dobę, a następnie 20 mg co 4 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowaną akromegalią, wcześniej nieleczeni (brak wcześniejszej radioterapii lub medycynej terapii), - wiek $\geq$ 18 lat, - brak utrzymania prawidłowego poziomu GH podczas doustnego test tolerancji glukozy, - podwyższony poziom IGF-1 ( $\geq$ 1,3 powyżej limitu), - w przypadku pacjentów, którzy przeszli chirurgiczną resekcję guza przysadki, okres od operacji przekraczał 2 miesiące.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, u których badanie MRI przeprowadzone w okresie 2 miesięcy od wizyty wstępnej wykazało, iż guz przysadki umiejscowiony jest w odległości $\leq$ 3 mm od skrzyżowania wzrokowego lub wystąpiły wady wzroku lub inne objawy neurologiczne spowodowane masą guza, - inne schorzenia lub leki, które mogą zaburzać poziom GH i/lub IGF-1, - klinicznie znacząca choroba wątroby i/lub $\geq$ 3	<b>Skuteczność</b> <b>Zmiany parametrów odnoszących się do skuteczności, porównanie PEG vs. OCT, okres obserwacji: 52. tygodnie</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>PEG</th> <th>OCT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normalizacja IGF-1 [n]</td> <td>29 (51%)</td> <td>19 (34%)</td> </tr> <tr> <td>Średnie IGF-1 (SD) % zmiana względem wartości początkowych</td> <td>-55 (32,9) p&lt;0,05 w porównaniu do oktreotydu długodziałającego</td> <td>-43 (30,3)</td> </tr> <tr> <td>Białko 3 wiążące IGF-1, średnia (SD) % zmiana względem wartości początkowych</td> <td>-29,0 (21,7) p&lt;0,05 w porównaniu do oktreotydu długodziałającego</td> <td>-20,3 (19,1)</td> </tr> <tr> <td>Rozmiar pierścienka, średnia (SD) zmiana względem wartości początkowych</td> <td>-3,1 (3,5)</td> <td>-2,9 (3,1)</td> </tr> <tr> <td>Objawy akromegalii, średnia (SD) zmiana względem wartości początkowych</td> <td>-5,7 (8,1)</td> <td>-4,6 (7,9)</td> </tr> <tr> <td>ACROQoL, średnia (SD) zmiana całkowitej punktacji</td> <td>7.2 (16,4)</td> <td>6,9 (13,3)</td> </tr> </tbody> </table> <u>IGF-1</u> W 52. tygodniowym okresie obserwacji, w populacji ITT normalizację IGF-1 osiągnęło 51% pacjentów w grupie PEG i 34% pacjentów w grupie OCT (p=0,09). Średnia redukcja IGF-1 w porównaniu do wartości wyjściowych była większa wśród pacjentów leczonych PEG niż OCT. W 24. tygodniu obserwacji wyniosła odpowiednio: -53% (SD 26,3) vs. -42% (SD 28,7); p=0,04, natomiast w 52. tygodniu obserwacji wyniosła odpowiednio: -55% (SD 32,9) vs. -43% (SD 30,3); p=0,04. Oszacowana procentowa różnica pomiędzy ocenianymi grupami wyniosła 12 punktów procentowych (95% CI: 0-24,1%; p=0,05). Wśród pacjentów z wyższym wyjściowym poziomem IGF-1 (dwukrotnie powyżej normy), w grupie PEG osiągnięto znacznie większy procentowy spadek IGF-1 niż w grupie OCT (59% vs. 44%; p=0,03). Natomiast pacjenci z wyjściowym IGF-1 < 2-krotności normy, w obu grupach osiągnęły porównywalne wyniki (odpowiednio: 6 pacjentów (46%) vs. 6 pacjentów (43%); p=0,86). <u>Poziom białka 3 wiążącego IGF-1</u> Średni poziom IGFBP-3, w porównaniu do wartości początkowych, w grupie PEG wzrósł istotnie statystycznie bardziej niż w grupie OCT (odpowiednio: -29,0% vs. -20,3%; p=0,03). Szacowana różnica między grupami wyniosła 8 punktów procentowych (95% CI: -15,2% do -0,9%). Wśród pacjentów z cięższą postacią choroby (u których początkowy poziom IGF-1 $\geq$ 2x norma), obserwowano większą średnią procentową zmianę IGF-1 względem wartości początkowych w grupie PEG niż w grupie OCT: odpowiednio: PEG: -31,7% (SD 20,9) vs. OCT: -22,8% (SD 20,1). Szacowana różnica między ocenianymi grupami wyniosła 8 punktów procentowych (95% CI: -17,7% do -0,1%; p=0,05).	Parametr	PEG	OCT	Normalizacja IGF-1 [n]	29 (51%)	19 (34%)	Średnie IGF-1 (SD) % zmiana względem wartości początkowych	-55 (32,9) p<0,05 w porównaniu do oktreotydu długodziałającego	-43 (30,3)	Białko 3 wiążące IGF-1, średnia (SD) % zmiana względem wartości początkowych	-29,0 (21,7) p<0,05 w porównaniu do oktreotydu długodziałającego	-20,3 (19,1)	Rozmiar pierścienka, średnia (SD) zmiana względem wartości początkowych	-3,1 (3,5)	-2,9 (3,1)	Objawy akromegalii, średnia (SD) zmiana względem wartości początkowych	-5,7 (8,1)	-4,6 (7,9)	ACROQoL, średnia (SD) zmiana całkowitej punktacji	7.2 (16,4)	6,9 (13,3)
Parametr	PEG	OCT																						
Normalizacja IGF-1 [n]	29 (51%)	19 (34%)																						
Średnie IGF-1 (SD) % zmiana względem wartości początkowych	-55 (32,9) p<0,05 w porównaniu do oktreotydu długodziałającego	-43 (30,3)																						
Białko 3 wiążące IGF-1, średnia (SD) % zmiana względem wartości początkowych	-29,0 (21,7) p<0,05 w porównaniu do oktreotydu długodziałającego	-20,3 (19,1)																						
Rozmiar pierścienka, średnia (SD) zmiana względem wartości początkowych	-3,1 (3,5)	-2,9 (3,1)																						
Objawy akromegalii, średnia (SD) zmiana względem wartości początkowych	-5,7 (8,1)	-4,6 (7,9)																						
ACROQoL, średnia (SD) zmiana całkowitej punktacji	7.2 (16,4)	6,9 (13,3)																						

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki badania
		<p>razy podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub aminotransferazy asparaginowej (AspAT), - nadużywanie narkotyków lub alkoholu.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Włączono 118 pacjentów, zrandomizowano 113 osób:</p> <p>- PEG: 57 pacjentów, - OCT: 56 pacjentów.</p>	<p><u>Objawy akromegalii i jakość życia (wg kwestionariusza ACROQoL)</u></p> <p>Pacjenci z obu ocenianych grup osiągnęli podobną poprawę: rozmiaru pierścienia (średnia redukcja o około 3 rozmiarów pierścienia), całkowitych objawów akromegalii i pojedynczych objawów oraz poprawę ciężkości objawów, a także uzyskali podobne wyniki w kwestionariuszu oceny jakości życia w akromegalii (ACROQoL): średni wzrost o około 7 punktów.</p> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <p><u>Zdarzenia niepożądane (AE)</u></p> <p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu grupach była podobna (PEG: u 44 pacjentów vs. OCT: 48). AE związane z leczeniem stwierdzono u 21 pacjentów (38%) w grupie PEG i 29 (51%) w grupie OCT. Spośród 7 pacjentów (13%) z gr. PEG, którzy przegrali leczenie z powodu AE, 5 miało AE związane z leczeniem: wymioty (1 pacjent), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (2 os.), nadwrażliwość (1 os.), ból głowy (1 os.). W grupie OCT 3 pacjentów (5%) przerwało leczenie z powodu AE, występowały u nich AE związane z leczeniem: rozwinięcie się cukrzycy (1 os.), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1 os.). Większość AE związanych z leczeniem miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.</p> <p>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe związane z leczeniem wystąpiły u 14% pacjentów w grupie PEG oraz u 39% w grupie OCT. Najczęściej była to biegunka (odpowiednio 5% vs. 23%), nudności (7% vs. 9%), bóle brzucha (0% vs. 9%) i kamica żółciowa (0% vs. 7%).</p> <p>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 14% pacjentów z grupy PEG i 5% z grupy OCT, ale u żadnego pacjenta nie doprowadziły do przerwania leczenia.</p> <p>W trakcie okresu obserwacji nastąpiły 2 zgony: 1 po rozwarstwieniu aorty u pacjenta stosującego PEG oraz 1 z powodu zawału mięśnia sercowego u pacjenta z grupy OCT. Stwierdzono, iż żaden zgon nie był związany z leczeniem.</p> <p>Inne zdarzenia niepożądane były raportowane u 7 pacjentów z grupy PEG i 6 z grupy OCT. Spośród nich tylko jedno AE było związane z leczeniem: w grupie PEG u jednego pacjenta wystąpiła nadwrażliwość na leczenie (reakcja alergiczna), objawiająca się ciężkim świądem, pokrzywką, bólem mięśni i gorączką.</p> <p>Klinicznie istotne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (trzykrotnie przekraczające normę) stwierdzono u 4 pacjentów (7%) leczonych PEG i u 4 (7%) leczonych OCT, wszyscy ci pacjenci początkowo mieli prawidłowe wartości enzymów wątrobowych. Trzech pacjentów (2 z grupy PEG i 1 z grupy OCT) wycofało swój udział w badaniu z powodu zwiększonego stężenia enzymów wątrobowych, które po zaprzestaniu terapii uległo normalizacji.</p> <p><u>Poziom GH</u></p> <p>Początkowy średni poziom GH był podobny w obu badanych grupach (PEG: 16,6 ng/ml (SD 25,03); OCT: 14,6 ng/ml (SD 26,39)). Po 52 tygodniach obserwacji średni poziom GH w grupie PEG wzrósł do 32,5 ng/ml (SD 41,4), natomiast w grupie OCT zmniejszył się do 6,0 ng/ml (SD 23,5).</p> <p><u>Glikemia</u></p> <p>W trakcie okresu obserwacji, u jednego pacjenta w grupie OCT rozpoznano cukrzycę, co doprowadziło do wykluczenia z badania. Ponadto, u 2 pacjentów w grupie OCT rozwinęła się łagodna postać insulinozależnej cukrzycy, 1 z tych przypadków uznano za związany z leczeniem. Żaden z tych 2 pacjentów nie przerwał udziału w badaniu.</p> <p>Wśród pacjentów z cukrzycą, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie, w grupie stosującej PEG stwierdzono spadek średniej glikemii na czczo, natomiast stosowanie OCT wiązało się ze wzrostem glikemii względem wartości początkowych: PEG: -0,39 mmol/l (SD 0,96) vs. OCT: 0,89 mmol/l (SD 1,10); oszacowana różnica pomiędzy badanymi grupami: -1,28 mmol/l (95% CI: -2,16 do -0,39; p=0,005).</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki badania																
			<p>U pacjentów bez cukrzycy, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie, w grupie stosującej PEG, w przeciwieństwie do grupy OCT, spadło średnie stężenie glukozy na czczo: PEG: -0,65 mmol/l (SD 1,07) vs. OCT: 0,09 mmol/l (SD 1,04). Wśród wszystkich pacjentów, różnicę pomiędzy ocenianymi grupami oszacowano na -1,01 mmol/l (95% CI: -1,52 do -0,51; p=0,0001).</p> <p>W odniesieniu do poziomu HbA1c, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie, wśród pacjentów bez cukrzycy terapia PEG przyczyniła się do obniżenia tego parametru względem wartości początkowych, a terapia OCT – do zwiększenia (oszacowana różnica między grupami: -0,5% (95% CI: -0,8 do -0,2; p=0,001). Wśród pacjentów z cukrzycą w obu porównywanych grupach stwierdzono niewielki spadek HbA1c względem wartości początkowych (oszacowana różnica między grupami wyniosła 0,0%; 95% CI: -0,5 do 0,6).</p> <p><u>Rozmiar guza przysadki</u></p> <p>Początkowo średni rozmiar guza przysadki był porównywalny w obu grupach (PEG: 1,064 cm<sup>3</sup> (SD 2,138) vs. OCT: 1,439 cm<sup>3</sup> (SD 3,261); p=0,482). Po 52. tygodniowym okresie obserwacji, różnica odnosząca się do średniej zmiany wielkości guza w obu porównywanych grupach nie była istotna statystycznie: PEG: 0,036 cm<sup>3</sup> (SD 0,163) vs. OCT: -0,355 cm<sup>3</sup> (SD 1,427); p=0,077).</p> <p>U 4 pacjentów stosujących PEG stwierdzono ≥ 20% zwiększenie objętości guza w porównaniu do początkowego jego rozmiaru. Natomiast u 5 pacjentów z grupy OCT stwierdzono &gt; 20% zmniejszenie objętości guza w porównaniu do początkowego jego rozmiaru (wszyscy mieli guzy wielkości &gt; 2 cm<sup>3</sup>; 3 pacjentów nie miało wcześniejszego leczenia chirurgicznego). U żadnego pacjenta z grupy PEG nie stwierdzono &gt; 20% zmniejszenia objętości guza, a u żadnego pacjenta z grupy OCT nie stwierdzono &gt; 20% zwiększenia objętości guza.</p> <p>Nie stwierdzono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z guzem przysadki.</p> <p><u>Stan pęcherzyka żółciowego</u></p> <p>Kamienie żółciowe, błoto żółciowe (ang. <i>sludge</i>) i rozszerzenie dróg żółciowych występowały rzadziej w grupie PEG niż w grupie OCT. Częstość występowania kamieni żółciowych i szlamu była istotnie statystycznie niższa u pacjentów stosujących PEG w porównaniu do osób otrzymujących OCT (odpowiednio: p=0,003 i p=0,04).</p>  <table border="1" data-bbox="936 917 1500 1300"> <caption>Data for Figure 1: Rate of new biliary disorders (%)</caption> <thead> <tr> <th>Disorder</th> <th>Octreotide LAR (n=51)</th> <th>Pegvisomant (n=43)</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gallstones</td> <td>23.5</td> <td>2.3</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td>Sludge</td> <td>9.8</td> <td>0</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>Biliary duct dilation</td> <td>3.9</td> <td>0</td> <td>0.50</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Ryc. Częstość występowania nowych zaburzeń żółciowych, ocenianych na podstawie badania USG w 52. tygodniu obserwacji, względem wartości wyjściowych.</b></p>	Disorder	Octreotide LAR (n=51)	Pegvisomant (n=43)	p-value	Gallstones	23.5	2.3	0.003	Sludge	9.8	0	0.04	Biliary duct dilation	3.9	0	0.50
Disorder	Octreotide LAR (n=51)	Pegvisomant (n=43)	p-value																
Gallstones	23.5	2.3	0.003																
Sludge	9.8	0	0.04																
Biliary duct dilation	3.9	0	0.50																

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki badania
<p><b>Trainer 2009</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Wieloośrodkowe, równoległe badanie randomizowane z grupą kontrolną mające na celu porównanie monoterapii pegwisomantem z terapią skojarzoną pegwisomantem z długodziałającym oktreotydem w populacji pacjentów z akromegalią nie w pełni odpowiadających na leczenie długodziałającym oktreotydem.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 40 tygodni</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- długodziałający oktreotyd (kontynuacja wcześniejszego leczenia) oraz pegwisomant w dawce 10 mg/d,</li> <li>- monoterapia pegwisomantem, stosowanym w dawce 10 mg/d,</li> <li>- grupa kontrolna: oktreotyd o długim okresie działania.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z akromegalią, którzy wcześniej byli leczeni chirurgicznie i/lub byli poddani radioterapii,</li> <li>- przez 6 miesięcy przed włączeniem do badania, pacjenci stosowali długodziałający oktreotyd.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inne schorzenia mogące zaburzać poziom GH i/lub IGF-1 (np. ciężka choroba nerek lub wątroby, niedożywienie),</li> <li>- przyjmowanie antagonistów dopaminy w przebiegu 6 tygodni przed wizytą skriningową,</li> <li>- <math>\geq 3</math> razy podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginowej (AspAT), klinicznie znacząca choroba wątroby, nadużywanie narkotyków lub alkoholu,</li> <li>- pacjenci, u których badanie MRI przeprowadzone w okresie 2 miesięcy od wizyty wstępnej, wykazało, iż guz przysadki umiejscowiony jest w odległości <math>\leq 3</math> mm od skrzyżowania wzrokowego lub wystąpiły wady wzroku lub inne objawy neurologiczne</li> </ul>	<p><b>Skuteczność</b></p> <p><u>IGF-1</u></p> <p>W populacji ITT, w 40. tygodniu obserwacji, prawidłowe wartości IGF-1 osiągnęło 14/25 (56%) pacjentów stosujących monoterapię PEG oraz 16/26 (62%) pacjentów stosujących leczenie skojarzone PEG+OCT, różnica nie była istotna statystycznie. W dowolnym momencie badania normalizację IGF-1 osiągnęło odpowiednio 15/25 (60%) pacjentów z grupy PEG i 19/26 (73%) pacjentów z grupy PEG+OCT (różnica była nieistotna statystycznie).</p> <p>Początkowo stężenie IGF-1 szybciej ulegało redukcji u pacjentów stosujących terapię skojarzoną, natomiast w 40. tygodniu obserwacji nie stwierdzono różnic w szybkości redukcji IGF-1 między grupami PEG i PEG+OCT.</p> <p><u>GH</u></p> <p>Początkowy średni poziom GH w surowicy wynosił: w grupie PEG: 4,2 ng/l (zakres: 0,3-35,0 ng/l), PEG+OCT: 3,0 ng/l (zakres: 0,3-25,0 ng/l), w grupie kontrolnej: 1,0 ng/l (zakres: 0,3-7,6 ng/l).</p> <p>W 40. tygodniu obserwacji, w porównaniu do wartości początkowych stężenie GH w surowicy było najwyższe w grupie PEG: 27,0 ng/l (zakres: 2,1-373,0 ng/l), niższe stwierdzono w grupie stosującej terapię skojarzoną: 6,0 ng/l (zakres: -2,6 do 19,0 ng/l), natomiast najniższe w grupie kontrolnej: 0 ng/l (zakres: -7,3 do 2,3 ng/l).</p> <p><u>Rozmiar pierścionka</u></p> <p>Średnia redukcja wielkości pierścionka względem wartości początkowych była podobna w obu badanych grupach (o około 2 rozmiary). Ogólnie, u wszystkich pacjentów (z grup PEG i PEG+OCT) zmiana wielkości pierścionka w porównaniu do wartości początkowej wyniosła -1,9 (SD 3,53) (95% CI: -2,90 do -0,90). Różnica pomiędzy grupami PEG i PEG+OCT w 40. tygodniowym okresie obserwacji wyniosła -0,2 (95% CI: -2,3 do 1,8).</p> <p><u>Objawy akromegalii</u></p> <p>Ocena objawów akromegalii obejmowała ocenę: bólów głowy, potliwość, bóle stawów, zmęczenie i obrzęk tkanek miękkich (rozmiar pierścionka), oceniano w skali od 0 (brak objawu) do 8 pkt (objaw ciężki i obezwładniający). Maksymalna ilość punktów wynosiła 40.</p> <p>U obu grupach (PEG i PEG+oktreotyd) stwierdzono poprawę odnoszącą się do objawów akromegalii względem wartości wyjściowych. Średnia poprawa w grupie PEG wyniosła 3,2 pkt (SD 6,78) (95% CI: -6,0 do -0,4), a w grupie PEG+OCT 3,8 pkt (SD 7,92) (95% CI: -7,0 do -0,6). Różnica w całkowitej punktacji między grupami (monoterapia vs. terapia skojarzona), w 40. tygodniu obserwacji, wyniosła -0,7 (95% CI: -4,5 do 3,1).</p> <p><u>Jakość życia</u></p> <p>Na zakończenie badania, jakość życia mierzona wg kwestionariusza ACROQoL wzrosła w obu grupach w monoterapii: średnio o 3,1 pkt (SD 10,12), a w terapii skojarzonej: o 2,7 pkt (SD 10,98).</p> <p>Różnice w jakości życia, ocenianej wg kwestionariusza EQ-5D, między grupami PEG i PEG+OCT nie były istotne statystycznie.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki badania
		<p>spowodowane masą guza, - objawy neurologiczne spowodowane masą guza lub radioterapią w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 84 - PEG + oktreotyd: 29, - monoterapia PEG: 27, - grupa kontrolna: 28.</p>	 <p><b>Ryc. Średni poziom IGF-1 w 40. tygodniowym okresie obserwacji, porównanie: pegwisomant stosowany w monoterapii vs. pegwisomant stosowany w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem</b></p> <p><u>Glikemia</u> W 40. tygodniu obserwacji, w porównaniu do wartości początkowych, średnia glikemia na czczo oraz po 120 minutach od podania glukozy w doustnym teście tolerancji glukozy były istotnie klinicznie niższe tylko w grupie stosującej PEG w monoterapii (odpowiednio: -0,8mmol/l (SD 0,63); 95% CI: -1,16 do -0,53 oraz -2,9 mmol/l (SD 2,94); 95% CI: -4,42 do -1,40). Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian odnoszących się do glikemii w porównaniu grupy PEG+OCT vs. PEG.</p> <p>W 40. tygodniu obserwacji, w porównaniu do wartości początkowych, średni poziom HbA1c zmniejszył się w grupie PEG, natomiast nie w grupie stosującej terapię skojarzoną (odpowiednio: -0,40% (SD 0,49); 95% CI: -0,62 do -0,18% vs. -0,13% (SD 0,36); 95% CI: -0,29 do 0,03%). W grupie kontrolnej, stosującej długodziałający oktreotyd, średni poziom HbA1c w tym samym okresie obserwacji, istotnie statystycznie wzrósł (0,14% (SD 0,22); 95% CI: 0,05 do 0,23%).</p> <p><b>Bezpieczeństwo</b> <u>Zdarzenia niepożądane (AE)</u> Nie stwierdzono zauważalnej różnicy odnośnie występowania zdarzeń niepożądanych w obu grupach, w których stosowano PEG (w monoterapii i terapii skojarzonej). W grupie PEG u 23 pacjentów stwierdzono 97 przypadków zdarzeń niepożądanych, a w grupie PEG+OCT u 22 pacjentów stwierdzono 95 AE, natomiast w grupie kontrolnej (stosującej długodziałający oktreotyd) u 22 pacjentów zgłoszono 83 AE. Autorzy badania ocenili, iż liczna AE związanych z leczeniem wyniosła w grupie PEG: 25, w grupie PEG+OCT: 30 oraz w grupie kontrolnej: 15.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki badania													
			<p>Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono 6 pacjentów leczonych PEG, 1 stosującego PEG+OCT oraz 1 z grupy kontrolnej. Spośród nich 2 AE były związane z zastosowaną terapią (zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych u 1 pacjenta z grupy PEG i jednego z grupy PEG+OCT) i spowodowały przerwanie leczenia. Ogólnie, 4 pacjentów z grupy PEG i 4 pacjentów z grupy PEG+OCT przerwało leczenie z powodu AE.</p> <p>Podczas okresu obserwacji nie odnotowano żadnego zgonu.</p> <p>Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było zwiększenie poziomu transaminaz wątrobowych (1 pacjent z grupy PEG, 4 pacjentów z grupy PEG+OCT).</p> <p>Z powodu wystąpienia AE u 1 pacjenta w grupie PEG (wzrost transaminaz) i jednego pacjenta z grupy kontrolnej (wzrost enzymów wątrobowych i zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi) trzeba było opuścić lub zmienić dawkę leku.</p> <p>Klinicznie istotne zwiększenie enzymów wątrobowych (powyżej trzykrotności normy) stwierdzono u 1 pacjenta stosującego PEG, 4 pacjentów otrzymujących PEG+OCT oraz u 1 pacjenta w grupie kontrolnej. U 3 pacjentów z grupy PEG+OCT doszło do zwiększenia poziomu enzymów wątrobowych &gt; 10 x norma, spośród nich 2 pacjentów otrzymywało wysoką dawkę oktreotydu o przedłużonym działaniu (w dawce off-label: 60 mg/28 dni). Po zaprzestaniu terapii aktywność aminotransferaz wątrobowych powróciła do wartości prawidłowych lub zbliżonych do wartości prawidłowych.</p> <p>Reakcje związane z odczynami występującymi w miejscu podania, uznane za związane z leczeniem, obserwowano u 4 (16%) pacjentów w grupie PEG, jednakże nie spowodowało to przerwania udziału w badaniu.</p> <p><u>Rozmiar guza przysadki</u></p> <p>Spośród 67 pacjentów, którym oceniano wielkość guza na podstawie badania MRI, u jednego pacjenta z grupy PEG i 1 z grupy kontrolnej, w 40. tygodniu obserwacji, stwierdzono <math>\geq 20\%</math> wzrost objętości guza przysadki. U pacjenta z grupy PEG guz zwiększył objętość z 2,3 cm<sup>3</sup> do 4,3 cm<sup>3</sup>. Natomiast u pacjenta z grupy kontrolnej, który wcześniej przeszedł zabieg chirurgiczny i radioterapię, guz wzrósł z 0,6 cm<sup>3</sup> do 0,9 cm<sup>3</sup>.</p>													
<p><b>Trainer 2000</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant otrzymanej od Sensus Drug Development</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione z grupą kontrolną, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pegwisomantu u pacjentów z akromegalią</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PEG: 10 mg/d,</li> <li>- PEG: 15 mg/g,</li> <li>- PEG: 20 mg/d,</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z akromegalią</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie podano.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 112</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PEG 10 mg/d: 26 pacjentów,</li> <li>- PEG 15 mg/g: 26 pacjentów,</li> <li>- PEG 20 mg/d: 28 pacjentów,</li> <li>- placebo: 32 pacjentów.</li> </ul>	<p><b>Skuteczność</b></p> <p><u>Poziom IGF-1</u></p> <p>Stężenie IGF-I w surowicy zmniejszyło się we wszystkich trzech grupach stosujących PEG, natomiast w grupie otrzymującej placebo nie zmniejszyło się znacząco. We wszystkich grupach PEG stwierdzono zależną od leczenia poprawę stężenia IGF-1 w surowicy.</p> <p>U 3 pacjentów stosujących PEG w dawce 20 mg/d stężenie IGF-1 nie uległo normalizacji, u jednego z nich zmniejszyło się z 1 031 do 420 ng/ml (norma dla wieku tego pacjenta: do 360), a u jednego zmniejszyło się z 761 do 420 ng/ml (norma dla wieku tego pacjenta: do 290).</p> <p>Stwierdzono zależne od stosowanej dawki zmniejszenie wolnego IGF-1, IGFBP-3 we wszystkich grupach stosujących PEG.</p> <p><b>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PEG vs. placebo</b></p> <table border="1" data-bbox="936 1214 2031 1374"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parametr</th> <th rowspan="2">Placebo N=31</th> <th colspan="3">Pegwisomant</th> </tr> <tr> <th>10 mg/d N=26</th> <th>15 mg/d N=26</th> <th>20 mg/d N=28</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IGF-1 - wartość pocz. [ng/ml]</td> <td>670 ± 288</td> <td>627 ± 251</td> <td>649 ± 293</td> <td>732 ± 205</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Placebo N=31	Pegwisomant			10 mg/d N=26	15 mg/d N=26	20 mg/d N=28	IGF-1 - wartość pocz. [ng/ml]	670 ± 288	627 ± 251	649 ± 293	732 ± 205
Parametr	Placebo N=31	Pegwisomant														
		10 mg/d N=26	15 mg/d N=26	20 mg/d N=28												
IGF-1 - wartość pocz. [ng/ml]	670 ± 288	627 ± 251	649 ± 293	732 ± 205												

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki badania				
	- placebo		IGF-1 - 12 tydz. obserwacji [ng/m]	640 ± 288	449 ± 220	321 ± 203	279 ± 183
			IGF-1 - zmiana w 12 tyg. względem wartości pocz.	-4,0 ± 16,8	-26,7 ± 27,9	-50,1 ± 26,7	-62,5 ± 21,3
			IGF-1 - wartość p dla porównania z placebo	-	<0,001	<0,001	<0,001
			IGF-1 - wartość p dla porównania z PEG 10 mg/d	-	-	0,005	<0,001
			IGF-1 - wartość p dla porównania z PEG 15 mg/d	-	-	-	0,02
			Liczba pacjentów ze znormalizowanym IGF-1 po 12 tyg.	3 (10%)	10 (38%)	18 (75%)	23 (82%)
			Liczba pacjentów ze znormalizowanym IGF-1 po 12 tyg – wartość p dla porównania z placebo	-	0,02	<0,001	<0,001
			Liczba pacjentów ze znormalizowanym IGF-1 na którejkolwiek kontroli	3 (10%)	14 (54%)	21 (81%)	25 (89%)
			Liczba pacjentów ze znormalizowanym IGF-1 na którejkolwiek kontroli– wartość p dla porównania z placebo	-	<0,001	<0,001	<0,001
			GH – wartość pocz. [ng/m]	8,7 ± 20,1	7,8 ± 10,5	11,5 ± 23,1	8,1 ± 10,6
			GH – 12 tydz. obserwacji [ng/m]	7,6 ± 15,1	10,5 ± 11,8	21,4 ± 22,7	22,7 ± 27,8
			GH – zmiana w 12 tyg. względem wartości pocz. [ng/m]	-0,8 ± 5,0	2,7 ± 5,5	9,2 ± 10,6	14,4 ± 21,2
			GH - wartość p dla porównania z placebo	-	0,08	<0,001	<0,001
			Rozmiar guza - wartość pocz.	1,9 ± 1,8	2,4 ± 2,6	3,3 ± 6,1	2,1 ± 1,9
			Rozmiar guza - 12 tydz. obserwacji	1,8 ± 1,8	2,4 ± 2,6	3,4 ± 6,3	2,2 ± 2,0

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki badania																																										
			Rozmiar guza - wartość p dla porównania z placebo	-	0,06	0,35	0,91																																						
			<u>Objawy akromegalii</u> Średnie wyniki odnoszące się do poszczególnych objawów akromegalii, a także średni wyn k ogólny poprawiły się we wszystkich grupach stosujących PEG, natomiast uległy nieznacznemu pogorszeniu w grupie placebo. W grupach PEG wykazano znaczne zmniejszenie się obrzęków tkanek miękkich, pocenia się i zmęczenia, a także znaczne ogólne zmniejszenie objawów akromegalii.																																										
			Średni rozmiar pierścionka w grupie placebo zmniejszył się o $0,1 \pm 2,3$ , a w grupach PEG zmniejszył się: dla dawki 10 mg/d: o $0,8 \pm 1,6$ (w porównaniu z placebo $p=0,16$ ), dla dawki 15 mg/d: o $1,9 \pm 2,0$ (w porównaniu z placebo $p=0,001$ ) oraz dla dawki 20 mg/d: o $2,5 \pm 3,3$ (w porównaniu z placebo $p<0,001$ ).																																										
			<u>GH</u> Stężenie GH w grupach stosujących PEG wzrosło, a następnie osiągnęło plateau, w sposób zależny od przyjmowanej dawki, która była zbieżna z wie kością i czasem potrzebnym na zmniejszenie IGF-1 w surowicy. Stężenie GH po 12. tyg. leczenia, w grupie PEG stosującej dawki 15 mg/d i 20 mg/d było istotnie statystycznie wyższe niż u pacjentów z grupy placebo.																																										
			<u>Objętość guza</u> U żadnego pacjenta nie stwierdzono znaczącej zmiany objętości guza. W żadnej z grup PEG średnia zmiana objętości guza nie była znacząco różna niż w grupie placebo.																																										
			<b>Bezpieczeństwo</b>																																										
			PEG był dobrze tolerowany. Częstość zgłaszanych AEs była podobna we wszystkich 4 grupach.																																										
			Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszało 2 pacjentów stosujących PEG w dawce 10 mg/d, 1 pacjent stosujący PEG w dawce 15 mg/d i 3 pacjentów otrzymujących PEG w dawce 20 mg/d. Zgłaszane objawy były charakteryzowane jako łagodne i niewymagające leczenia.																																										
			<b>Zdarzenia niepożądane występujące u &gt; 10% pacjentów</b>																																										
			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="936 959 1261 1078" rowspan="2">Zdarzenie niepożądane</th> <th data-bbox="1261 959 1453 1078" rowspan="2">Placebo N=32</th> <th colspan="3" data-bbox="1453 959 2036 999">Pegwisomant</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1453 999 1646 1078">10 mg/d N=26</th> <th data-bbox="1646 999 1839 1078">15 mg/d N=26</th> <th data-bbox="1839 999 2036 1078">20 mg/d N=28</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="936 1078 1261 1142">Infekcje górnych dróg oddechowych</td> <td data-bbox="1261 1078 1453 1142">5 (16%)</td> <td data-bbox="1453 1078 1646 1142">5 (19%)</td> <td data-bbox="1646 1078 1839 1142">4 (15%)</td> <td data-bbox="1839 1078 2036 1142">5 (18%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="936 1142 1261 1182">Ból głowy</td> <td data-bbox="1261 1142 1453 1182">4 (12%)</td> <td data-bbox="1453 1142 1646 1182">3 (12%)</td> <td data-bbox="1646 1142 1839 1182">2 (8%)</td> <td data-bbox="1839 1142 2036 1182">3 (11%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="936 1182 1261 1246">Reakcje w miejscu wstrzyknięcia</td> <td data-bbox="1261 1182 1453 1246">0</td> <td data-bbox="1453 1182 1646 1246">2 (8%)</td> <td data-bbox="1646 1182 1839 1246">1 (4%)</td> <td data-bbox="1839 1182 2036 1246">3 (11%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="936 1246 1261 1294">Ból</td> <td data-bbox="1261 1246 1453 1294">2 (6%)</td> <td data-bbox="1453 1246 1646 1294">2 (8%)</td> <td data-bbox="1646 1246 1839 1294">1 (4%)</td> <td data-bbox="1839 1246 2036 1294">4 (14%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="936 1294 1261 1334">Biegunka</td> <td data-bbox="1261 1294 1453 1334">1 (3%)</td> <td data-bbox="1453 1294 1646 1334">1 (4%)</td> <td data-bbox="1646 1294 1839 1334">0</td> <td data-bbox="1839 1294 2036 1334">4 (14%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="936 1334 1261 1375">Nudności</td> <td data-bbox="1261 1334 1453 1375">1 (3%)</td> <td data-bbox="1453 1334 1646 1375">0</td> <td data-bbox="1646 1334 1839 1375">2 (8%)</td> <td data-bbox="1839 1334 2036 1375">4 (14%)</td> </tr> </tbody> </table>					Zdarzenie niepożądane	Placebo N=32	Pegwisomant			10 mg/d N=26	15 mg/d N=26	20 mg/d N=28	Infekcje górnych dróg oddechowych	5 (16%)	5 (19%)	4 (15%)	5 (18%)	Ból głowy	4 (12%)	3 (12%)	2 (8%)	3 (11%)	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	0	2 (8%)	1 (4%)	3 (11%)	Ból	2 (6%)	2 (8%)	1 (4%)	4 (14%)	Biegunka	1 (3%)	1 (4%)	0	4 (14%)	Nudności	1 (3%)	0	2 (8%)	4 (14%)
Zdarzenie niepożądane	Placebo N=32	Pegwisomant																																											
		10 mg/d N=26	15 mg/d N=26	20 mg/d N=28																																									
Infekcje górnych dróg oddechowych	5 (16%)	5 (19%)	4 (15%)	5 (18%)																																									
Ból głowy	4 (12%)	3 (12%)	2 (8%)	3 (11%)																																									
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	0	2 (8%)	1 (4%)	3 (11%)																																									
Ból	2 (6%)	2 (8%)	1 (4%)	4 (14%)																																									
Biegunka	1 (3%)	1 (4%)	0	4 (14%)																																									
Nudności	1 (3%)	0	2 (8%)	4 (14%)																																									

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki badania			
			Gazy jelitowe	0	0	1 (4%)
			U 1 pacjenta po 8 tygodniach stosowania PEG w dawce 15 mg/d stwierdzono wystąpienie poważnego zdarzenia niepożądanego: stężenie aminotransferazy wyniosło u niego 904 jednostek na litr (norma: od 0 do 47), a aminotransferazy asparaginowej wyniosło 389 jednostek na litr (norma: od 0 do 37). Pacjenta tego wycofano z badania. U żadnego innego pacjenta nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w odniesieniu do tego parametru.			

Ocena jakości i ograniczenia badań RCT włączonych do przeglądu:

- W żadnym z włączonych badań nie stosowano dawkowania wskazanego w zleceniu MZ, tj. pegwisomant w dawce 15 mg podawany co drugi dzień. W badaniu Madsen 2012 / Madsen 2011 pegwisomant podawany był 2 razy w tygodniu, natomiast w pozostałych badaniach (Ghigo 2009, Trainer 2009, Trainer 2000) PEG stosowany był z częstotliwością zgodną z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Somavert, tj. codziennie.
- W badaniu Trainer 2009 część wyników podawano wyłącznie dla grupy pacjentów stosujących pegwisomant i dla grupy stosującej terapię skojarzoną (pegwisomant i oktreotyd), natomiast nie przedstawiano ich dla grupy kontrolnej (stosującej oktreotyd).

**Tabela 10. Opis metodyki i wyników badań obserwacyjnych oceniających PEG u pacjentów z akromegalią – ACROSTUDY, GAR**

Nazwa badania, autor i rok publ kacji	Metodyka	Wyniki							
		Punkt końcowy	Rok obserwacji	PEG-mono		SA+PEG		DA+PEG	
N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
<b>ACROSTUDY</b> <i>Strasburger</i> 2018	Badanie ACROSTUDY jest nieinterwencyjnym, wieloośrodkowym badaniem prospektywnym (opierającym się na danych z rejestru). Analizowano grupy pacjentów chorych na akromegalię przyjmujących: pegwisomant w monoterapii (grupa PEG-mono), długodziałające analogi somatostatyny w połączeniu z pegwisomantem (SA+PEG, do tej grupy włączano również pacjentów którzy otrzymywali jednocześnie SA oraz DA i PEG) oraz antagonistów dopaminy w połączeniu z PEG (DA+PEG). Pacjenci mogli być przełączani pomiędzy terapiami w dowolnym momencie (status danej ekspozycji na leczenie był określany corocznie wg powyższych kryteriów). 45% pacjentów co najmniej raz zmieniło terapię. Najczęstszym powodem zmiany schematu leczenia był brak uzyskania kontroli IGF-1: 68% pacjentów. Do pozostałych powodów należały: ból głowy (9%), hipoprolaktynemia (8%), koekspresja prolaktyny (4,6%), guz w obrębie skrzyżowania nerwu wzrokowego (6,6%), koszt (5%), inne (4,2%). Data odcięcia danych to 17.11.2014 r., okres obserwacji wynosił 7 lat. Czas ekspozycji na terapię (ang. <i>treatment exposure-time</i> ) wyniósł 3578 lat w grupie PEG-mono, 2179 lat w grupie SA+PEG oraz 412 lat w grupie DA+PEG. <u>Liczebność grup:</u> PEG-mono = 1128 pacjentów, SA+PEG = 768 pacjentów,	We wszystkich grupach średnia dawka PEG była stopniowo zwiększana.							
		poziom IGF-1<GGN średnia (SD)	0	817	107 (13,1)	471	51 (10,8)	88	13 (14,8)
			1	596	366 (61,4)	337	183 (54,3)	55	29 (52,7)
			2	523	347 (66,4)	266	155 (58,3)	48	30 (62,5)
			3	421	279 (66,3)	185	117 (63,2)	43	24 (55,8)
			4	345	225 (65,2)	120	74 (61,7)	27	17 (63,0)
			5	263	191 (72,6)	66	40 (60,6)	21	16 (76,2)
			6	183	123 (67,2)	44	27 (61,4)	9	5 (55,6)

<p>DA+PEG = 123 pacjentów.  <u>Dawkowanie (średnia):</u>  PEG-mono = 12,3 (SD 8,2) - 18,1 (SD 9,2) mg/dzień,  SA+PEG = 10,1 (SD 7,2) - 19,4 (SD 12,8) mg/dzień,  DA+PEG = 11,3 (SD 7,3) - 21,6 (SD 9,3) mg/dzień.</p> <p>Do oceny bezpieczeństwa włączono 1865 pacjentów, których analizowano pod kątem działań niepożądanych (DN) w okresie 6169 lat ekspozycji na leczenie (ang. <i>years of exposure to the treatment</i>). Pacjenci, którzy zmieniali schemat terapii, mogli zgłaszać działania niepożądane w ramach więcej niż jednej z ocenianych grup.</p> <p>Źródło finansowania: Pfizer Inc.</p>		7	120	85 (70,8)	31	13 (41,9)	7	5 (71,4)	
	<p>Odsetek pacjentów (którzy pozostawali w tej samej grupie terapeutycznej, tj. bez zmiany schematu leczenia) z IGF-1&lt;GGN w grupie PEG-mono wyniósł od 13,1% (min. osiągnięty wynik) na początku badania do 70,8% w 7. roku obserwacji (maks. osiągnięty wynik = 72,6% w 5. roku obserwacji); w grupie SA+PEG wyniósł od 10,8% (min. osiągnięty wynik) na początku badania do 41,9% w 7. roku obserwacji (maks. osiągnięty wynik = 63,2% w 3. roku obserwacji); w grupie DA+PEG wyniósł od 14,8% (min. osiągnięty wynik) na początku badania do 71,4% w 7. roku obserwacji (maks. osiągnięty wynik = 76,2% w 5. roku obserwacji).</p>								
		<b>Punkt końcowy</b>	<b>Lata od momentu włączenia PEG</b>	<b>PEG-mono N=1128</b>	<b>SA+PEG N=768</b>	<b>DA+PEG N=123</b>			
		<b>średnia (SD)</b>							
		poziom IGF-1 średnia (SD)	0	1,87 (0,96)	2,03 (1,15)	1,95 (1,11)			
			1	1,02 (0,62)	1,12 (0,71)	1,13 (0,78)			
	2		0,97 (0,51)	1,06 (0,56)	1,06 (0,58)				
	5		0,91 (0,53)	1,09 (0,64)	1,14 (0,99)				
	7		0,90 (0,49)	1,15 (0,58)	0,99 (0,37)				
<p>Średni poziom IGF-1 w grupie PEG-mono wyniósł od 1,87 (0,96) do 0,90 (0,49) i w ciągu dostępnych okresów obserwacji miał tendencję spadkową. W grupach SA+PEG i DA+PEG wyniósł odpowiednio od 2,03 (1,15) do 1,15 (0,58) i od 1,95 (1,11) do 0,99 (0,37) przy czym do 2 roku od włączenia PEG wartości spadały, a w 5 roku odnotowano wzrost średniego poziomu IGF-1 w obu analizowanych grupach. Analizę skuteczności PEG na podstawie oceny guza przysadki przy pomocy wyników rezonansu magnetycznego (lokalną) prowadzono u 1647 pacjentów. Zmniejszenie wie kości guza raportowano u 323 pacjentów (19,6%), zwiększenie u 119 pacjentów (7,2%), natomiast zarówno zwiększenie jak i zmniejszenie raportowano u 54 pacjentów (3,3%). W przypadku wykazania zmiany w lokalnej ocenie MRI, każdy z pacjentów powinien zostać również oceniony centralnie, natomiast wykonano to jedynie dla 228 przypadków. W efekcie oceny centralnej raportowano zmniejszenie wie kości guza u 75 pacjentów, wzrost u 42, wzrost i zmniejszenie u 10, brak zmian u 71 pacjentów (u 31 określenie zmian nie było możliwe).</p> <p><u>Działania niepożądane (DN)</u>  Łącznie raportowano 3424 DN u 946 pacjentów (51%), z czego 617 uznano za ciężkie działania niepożądane (cDN), a 401 uznano za związane z leczeniem. U 87 pacjentów (4,7%) przerwano leczenie (na stałe, czasowo, lub opóźniono podanie dawki leku) z powodu cDN. Raportowano 48 zgonów, przy czym żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem.  Do najczęściej występujących DN (raportowanych u &gt;1,5% pacjentów) należały: wzrostu poziomu IGF-1 (u 10,1% pacjentów), wzrost poziomu transaminaz wątrobowych (4,8%), ból głowy (4,2%), niedobór wit. D (3,6%), artralgia (3,6%), choroba zwyrodnieniowa stawów (2,7%), DN związane z miejscem podania leku (3,0%, najczęściej: lipohipertrofia, reakcja w miejscu wkłucia, lipodystrofia u odpowiednio 18, 12 i 7</p>									



		<p>pacjentów), astenia (2,1%), depresja (1,9%), polipy jelita grubego (1,8%), kamica żółciowa (1,8%) i nawrót guza przysadki (1,6%).</p> <p>W badaniu oceniano również funkcje wątroby. Poziomy IAT i AspAT utrzymywały się w normie odpowiednio u 1026 z 1032 pacjentów i u 1011 z 1013 pacjentów (u których były dostępne wyniki). Nieprawidłowości w tym zakresie (ponad trzykrotne przekroczenie GGN) rejestrowano odpowiednio u 6 i 2 pacjentów. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych oraz inne działania niepożądane związane z funkcjonowaniem wątroby raportowano u 162 pacjentów, w tym u 32 wzrost transaminaz, u 12 wzrost enzymów wątrobowych, u 22 i 6 pacjentów nieprawidłowości w odpowiednio IAT i AspAT. Do innych zdarzeń związanych z wątrobą należały: kamica żółciowa (33 pacjentów), otluszczenie wątroby (12 pacjentów) i zapalenie pęcherzyka żółciowego (6 pacjentów).</p> <p>DN związane z homeostazą glukozy raportowano u 85 pacjentów. Cukrzycę typu 2 raportowano jako DN u 50 pacjentów, hiperglikemię/zaburzenia w tolerancji glukozy/nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo u 15 pacjentów, zwiększony poziom hemoglobiny glikowanej u 18 pacjentów.</p>
<p><b>GAR (German Acromegaly Register)</b> <i>Schoff 2013</i></p>	<p>Badanie GAR jest retrospektywnym badaniem wielośrodkowym przeprowadzonym na podstawie analizy danych pochodzących z rejestru. Analizę 1344 pacjentów z rozpoznaną akromegalią przeprowadzono w 2010 roku. Dane zbierano przez 8,6 lat (zakres 0-52,6) od postawienia diagnozy. Dane dla wartości IGF-1 były dostępne dla 1138 pacjentów.</p> <p>Kontrolę choroby definiowano jako osiągnięcie poziomu IGF-1 poniżej GGN dla wieku i płci pacjenta.</p> <p>Wyodrębniono podgrupę pacjentów z długo utrzymującą się chorobą (N=1068, diagnoza od co najmniej 2 lat).</p> <p><u>Liczba pacjentów, którzy byli leczeni farmakologicznie:</u> 557 <u>Liczba pacjentów leczonych operacyjnie:</u> 925 <u>Liczba pacjentów leczonych radioterapią:</u> 276</p> <p><u>Dawkowanie w grupie kontrolowanej / w grupie z podwyższonym IGF-1 (mediana):</u> OCT = 20 mg co 28 dni (5-40) / 30 mg co 28 dni (7,5-40) LAN = 60 mg co 4 tyg. (50-120) / 90 mg co 28 dni (40-120) kabergolina = 1,0 mg/tydz. (0,125-3,5) / 1,88 mg/tydz. (0,25-4,0) bromokryptyna = 3,75 mg/dzień (1,25-10) / 10 mg/dzień (7,5-15,0) PEG = 20 mg/dzień (5-40) / 20 mg/dzień (10-40)</p> <p>Źródło finansowania: Novartis Pharma GmbH, Ipsen Pharma GmbH, Pfizer Deutschland GmbH</p>	<p>38,8% pacjentów uzyskało kontrolę po przeprowadzonej operacji guza, bez konieczności dalszych terapii.</p> <p>34,8% pacjentów z zastosowaną radioterapią wspomagającą uzyskało normalny poziom IGF-1 średnio 8,9 lat (zakres 0-44,9) po napromieniowaniu. Leczenie farmakologiczne było skuteczne (uzyskanie kontroli) w 63% przypadków (w przypadku pacjentów zdiagnozowanych wcześniej niż w ciągu ostatnich 2 lat – 77%). 47% pacjentów z podwyższonym poziomem IGF-1 (432 +/- 228 ng/ml) nie otrzymało terapii.</p> <p>Normalizację IGF-1 uzyskało 68,9% pacjentów przyjmujących SA w monoterapii, 53,2% pacjentów przyjmujących DA w monoterapii oraz 75,3% pacjentów przyjmujących PEG w monoterapii.</p> <p>Wśród chorych, u których zastosowano leczenie farmakologiczne w monoterapii, liczba osób, które uzyskały kontrolę IGF-1 wyniosła: w OCT = 182, LAN = 27, kabergolina = 24, bromokryptyna = 6, PEG = 67. Natomiast liczba osób z podwyższonym IGF-1 wyniosła: OCT = 78, LAN = 10, kabergolina = 22, bromokryptyna = 3, PEG = 22.</p>

**Gigantyzm przysadkowy****Tabela 11. Opis metodyki i wyników badań oceniających PEG u pacjentów z gigantyzmem przysadkowym**

Autor i rok badania	Metodyka badania	Wyniki badania
Mangupli 2016	<p>Badanie retrospektywne oceniające 160 pacjentów z somatotropinomą (akromegalią), leczonych w latach 1985-2015 w Szpitalu Uniwersyteckim Caracas w Wenezueli. U 8 z nich zdiagnozowano gigantyzm przysadkowy (obserwowano nadmiernie przyspieszony wzrost dla wieku (&gt;95. percentyla) i/lub wysoki wzrost (wysokość &gt; +2SD powyżej średniej normy krajowej); 6 z nich przeszło analizę genetyczną.</p> <p>Mediana wieku diagnozy: 18 lat (zakres: 13-28 lat). W momencie baseline wzrost wynosił od 174 cm do 218 cm (4 pacjentów osiągnęło swój ostateczny wzrost w czasie oceny). Najczęstszymi objawami (oprócz wzrostu) było powiększenie akralne (7/8) i ból głowy (5/8). Hipersekrecja prolaktyny miała miejsce u 50% pacjentów.</p> <p>Żaden z pacjentów nie miał dowodów na zespoły, takie jak MEN1, rozrost m kroguzkowy nadnerczy czy zespół McCune Albright oraz w historii choroby rodzinnych izolowanych gruczolaków przysadki mózgowej.</p> <p>Źródło finansowania: częściowo przez Fonds d'Investissement pour la Recherche Scientifique (FIRS) of the Centre Hospitalier Universitaire de Lie`ge, Lie`ge w Belgii.</p>	<p>6 pacjentów z zajęciem zatoki jamistej, u których nie rozważano leczenia operacyjnego leczono oktreotydem Lar (20 mg co 28 dni) przez 6-12 miesięcy. 2 innych pacjentów przeszło operację, ale nie doświadczyli kontroli choroby i 1 z nich otrzymał radioterapię. Następnie tych 2 pacjentów leczono pooperacyjnie oktreotydem Lar (20 mg/28 dni). Kabergolinę (0,5 mg/2 x tydzień) podano 4 pacjentom z jednoczesną hiperprolaktynemią i wszyscy uzyskali wyrównanie prolaktyny na tej dawce. Żaden z pacjentów nie osiągnął normalizacji IGF-1 i GH oraz wzrostu po 6 miesięcznym leczeniu SA, w związku z czym do terapii dodano pegwisomant (20 mg/dziennie). Leczenie skojarzone zmniejszyło poziom IGF-1 do normalnych zakresów dopasowanych do wieku/płci oraz nie obserwowano progresji guza w żadnym przypadku. W krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia (104 miesiące) obserwowano poprawę klinicznych objawów, w tym zmniejszenie prędkości wzrostu u pacjentów, którzy nie osiągnęli jeszcze swojego ostatecznego wzrostu.</p>
Creo 2016	<p>Badanie retrospektywne oceniające 22 dzieci z gigantyzmem przysadkowym w Klinice Mayo w latach 1984-2004. Pacjenci &lt;19 lat, przy czym u 13 pacjentów chorobę potwierdzono histopatologicznie.</p> <p>Średnia wieku diagnozy: 13,6 (zakres 7-18) lat. Najczęstszym objawem w czasie diagnozy był: przerost rąk i stóp (11/13), przerost czoła (ang. <i>frontal bossing</i>) (7/13).</p> <p>Wykluczono 5 pacjentów z pierwotnie genetycznymi chorobami, takimi jak MEN1, rozrost mikroguzkowy nadnerczy, zespół McCune Albright, neurof bromatoza.</p> <p>Źródło finansowania: nie podano.</p>	<p>Większość pacjentów wymagała zarówno medycznych i operacyjnych interwencji. Z 13 pacjentów 12 przeszło operację, a 1 – radioterapię. Po operacji 3/12 osób uzyskało sukces (normalizację IGF-1 lub ustanie wzrostu). U 9 choroba była nadal uporczywa, dlatego 4 z nich przeszło ponownie operację, u 3 zakończyła się ona sukcesem. U 4/12 wszystkich pacjentów, którzy przeszli resekcję pojawiła się wtórny niedobór przysadki, a łącznie 5 pacjentów miało deficyt przysadkowy. Po leczeniu operacyjnym 6/12 pacjentów wymagało farmakoterapii – podano oktreotydyd. Na leczenie oktreotydem odpowiedział 1 pacjent, a pozostałych 5 nadal miało uporczywą chorobę; 3 z nich poddano promieniowaniu noże gamma, a u pozostałych 2 zastosowano PEG. U obu pacjentów PEG kontrolował chorobę, chociaż 1 z nich zaszedł w ciążę i przeszedł do leczenia promieniowaniem nożem gamma.</p>
Rostomyan 2015	<p>Badanie retrospektywne, międzynarodowe oceniające pacjentów z gigantyzmem przysadkowym, z powodu gruczolaka przysadki lub hiperplazji. Gigantyzm był definiowany jako aktualne lub wcześniejsze dowody na nienormalną, postępującą i zbyt szybką prędkość wzrostu dla wieku lub ostateczny wzrost &gt; +2 SD powyżej średniej dla właściwej populacji związane z podwyższonym GH/IGF-1 oraz badaniem obrazującym zmiany w przysadce.</p> <p>Badanie wykonano w latach 2011-2013 w Departamencie Endokrynologii w Centre Hospitalier Universitaire de Liège w Belgii we współpracy z 46 innymi ośrodkami w Argentynie, Australii, Belgii, Brazylii, Bułgarii, Kanadzie, Danii, Indiach, Włoszech, Finlandii, Francji, Niemczech, Nowej Zelandii, Rumunii, Rosji, Hiszpanii, Holandii i USA.</p> <p>Włączono 229 pacjentów, wyłączono 21 (z powodu zespołu Klinefeltera, konytuczyny wysoki wzrost, zespół Sotos, nadwagę, ektopowe wydzielanie GHRH i wysoki wzrost o nieznanym etiologii bez nadmiaru w osi GH). Ostatecznie badana populacja wyniosła 208 pacjentów. 42% pacjentów było &lt;19 lat w momencie diagnozy, ze zdecydowaną większością kobiet w tej grupie wiekowej. Najczęstszymi objawami były: zwiększony wzrost (ok 75%), przerost akralny i zmiany w twarzy (37%), ból głowy (23%), deficyt pola widzenia (12%).</p> <p>Mediana okresu obserwacji wyniosła 10,4 (4:20) lata.</p>	<p>Terapie różniły się między ośrodkami z powodu ich dostępności. Mediana liczby sposobów leczenia: 2 (1; 3).</p> <p>Wstępna operacja u 177 pacjentów była związana z kontrolą u 15%. Spośród 40 pacjentów, którzy przeszli ponowną operację, 7,5% było kontrolowanych. SA zastosowano po operacji u 66,7% (n=118) pacjentów, z czego 34% osiągnęło kontrolę choroby. 26% (n=54) pacjentów otrzymało pierwotne leczenie SA, ale tylko 7% z nich uzyskało kontrolę choroby. PEG podano przed operacją w monoterapii (n=1) lub w skojarzeniu z SA lub agonistą dopaminy (n=8), a kontrola wystąpiła u 4 pacjentów. PEG podawano także po operacji z SA i/lub agonistą dopaminy 28 pacjentom, z czego kontrolę osiągnięto u 53,5% (n=15) z nich. Łącznie 63 pacjentów poddano radioterapii, z czego kontrolę osiągnęło 43%; 56,5% z nich otrzymało SA podczas okresu obserwacji.</p> <p>7 pacjentów zmarło w trakcie okresu obserwacji (z powodu zakrzepicy/zatorowości (n=2), krwotoku, zawału mięśnia sercowego, progresji guza, wypadku i samobójstwa (każdy u n=1)).</p>

	Źródło finansowania: grant z JABBS Foundation (UK Charity) i Fonds d'Investissement de Recherche Scientifique of the Centre Hospitalier Universitaire de Liège.	
Goldenberg 2008	<p>Seria 3 przypadków (2 chłopców i 1 dziewczynki) z gigantyzmem przysadkowym, u których hipersekrecja GH nie była całkowicie kontrolowana po operacji, analogu somatostatyny i agonistów dopaminy (kabergolinie). Badanie prowadzono w szpitalu uniwersyteckim w Michigan w okresie obserwacji 3,5 roku.</p> <p>Do farmakoterapii dołączano PEG w dawce 10 mg/dziennie (1.) lub 20 mg/dziennie (2. i 3. pacjent). U pacjenta 1. i 3. Z czasem przerwano leczenie oktreotydem Lar, dodatkowo u pacjenta 1. dawkę PEG zmniejszono do 5 mg/dziennie.</p> <p>Źródło finansowania: Department of Veterans Affairs Medical Research Service and National Institutes of Health Grant R01 DK071955 i Genentech Fellowship.</p>	<p>Po rozpoczęciu leczenia PEG obserwowano ustąpienie wzrostu u 2 pacjentów (2. i 3.) po 6 miesiącach oraz u 1 pacjenta (1.) po roku. U 2 pacjentów (1. i 2.) towarzyszyło temu odpowiednio subnormalny i normalny poziom IGF-1; u 1 (3.) pacjenta pozostał podwyższony przez prawie 2 lata po PEG, po czym zaczął spadać do normalnego zakresu. Podanie PEG szybko i trwale złkwidowało nadmierne pocenie się u wszystkich dzieci. W ciąg kilku miesięcy, nastąpiło zmniejszenie przerostu tkanek miękkich i w ciągu 1 roku terapii, całkowicie ustąpiły zmiany na twarzy związane z akromegalią. W całym okresie obserwacji funkcjonowanie wątroby pozostało w normie u wszystkich, 3 pacjentów i nie obserwowano innych działań niepożądanych.</p> <p>Powtórzenie MRI przysadki pokazało stabilny rozmiar guza przysadki, który pozostał na tym samym poziomie przez cały okres leczenia u pacjenta 1. i 3. U pacjenta 2., pomimo kontynuowania oktreotydu Lar, guz powiększył się w związku z czym zaprzestano podawania PEG. 3-miesiące po zakończeniu terapii PEG guz nadal się nie zmniejszał. Pacjent przestał otrzymywać oktreotydy Lar i przeszedł drugą operację, a następnie radioterapię.</p>

Tabela 12. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
<b>Prof. dr hab. Andrzej Lewiński</b> – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	„Pegwisomant pozwala istotnie obniżyć stężenia IGF-1 u większości leczonych chorych”.
<b>Prof. dr hab. Wojciech Zgliczyński</b> – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	„Jest to charakteryzujący się najwyższą skutecznością prowadzącą do normalizacji stężeń IGF-1 u 70-95% chorych. Jest stosowany zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z długodziałającymi analogami somatostatyny.”
<b>Prof. dr hab. Mieczysław Szałecki</b> – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii dziecięcej	„Nie mam doświadczeń własnych. Dane z piśmiennictwa dotyczące leczenia dzieci są bardzo skąpe. Najlepsze efekty osiągnano stosując leczenie skojarzone długodziałającym analogiem somatostatyny i pegwisomantem”.

## 7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Somavert w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących pegwisomant (n=550) większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu było łagodnych do umiarkowanie nasilonych, ustępujących z czasem i nie wymagających przerwania leczenia.

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

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- 1) Guzy wydzielające hormon wzrostu: Guzy przysadki wydzielające hormon wzrostu mogą czasem rozrastać się wywołując ciężkie powikłania (np. ograniczenie pola widzenia). Leczenie pegwisomantem nie zmniejsza rozmiarów guza. Wszyscy pacjenci z guzem przysadki powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą w czasie leczenia, aby zaobserwować ewentualny rozrost guza.
- 2) Monitorowanie stężenia IGF-1 w surowicy: Pegwisomant jest silnym antagonistą hormonu wzrostu. Stosowanie tego produktu leczniczego może spowodować niedobór GH, mimo że obserwowane stężenia GH będą podwyższone. Należy monitorować stężenia IGF-1 w surowicy i utrzymywać je w zakresie odpowiednim do wieku poprzez dostosowanie dawki pegwisomantu.
- 3) Podwyższone wartości AIAT lub AspAT: Należy oznaczać stężenia aminotransferaz alaninowej (AIAT) i asparaginianowej (AspAT) w surowicy co 4 do 6 tygodni przez sześć pierwszych miesięcy terapii pegwisomantem, oraz zawsze u pacjentów z objawami sugerującymi ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby. Należy również wykluczyć choroby przebiegające z zastojem żółci u pacjentów z podwyższonymi wartościami AIAT i AspAT, oraz u pacjentów leczonych uprzednio analogami somatostatyny. Jeśli objawy choroby wątroby utrzymują się, należy przerwać podawanie pegwisomantu.

- 4) Hipoglikemia: Badanie, w którym stosowano pegwisomant u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi wykazało zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii w tej grupie pacjentów. W takim przypadku może zaistnieć potrzeba zmniejszenia dawek insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących u pacjentów z cukrzycą i z akromegalią.
- 5) Zwiększenie płodności: Korzyści terapeutyczne związane z obniżeniem stężenia IGF-1, co z kolei sprzyja poprawie stanu ogólnego pacjentów, mogą prowadzić do zwiększenia płodności u pacjentek. Należy polecić pacjentkom stosowanie, w razie potrzeby, odpowiedniej metody antykoncepcji. Nie zaleca się stosowania pegwisomantu w czasie ciąży [ChPL Somavert].

## 8. Skuteczność i bezpieczeństwo technologii opcjonalnej

Podano przy opisie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

## 9. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Somavert został zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyn nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

EMA w swoim raporcie oceniającym uznała, że korzyść do ryzyka produktu Somavert jest pozytywna, a kwestie w zakresie jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, które aktualnie nie budzą wątpliwości, mają zostać uzupełnione przez podmiot odpowiedzialny zgodnie z CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) [AR EMA Somavert].

**Tabela 13. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii wg opinii ekspertów**

Prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Wojciech Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Mieczysław Szalecki – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii dziecięcej
„Korzyści zdrowotne znacznie przewyższają ryzyko. Wśród działań niepożądanych leku należy wymienić biegunkę, zaparcia, niestrawność, zespół grypopodobny, itp. Istnieje ryzyko podwyższenia stężenia aminotransferaz, dlatego zaleca się ich monitorowanie co miesiąc przez pierwsze pół roku leczenia, a następnie co 6 miesięcy. Należy również kontrolować obraz MR guza przysadki, ponieważ lek nie wpływa hamująco na wzrost guza”.	„Jest to lek od kilkunastu lat stosowany w wielu krajach na świecie. Pegwisomant jest d tej pory najskuteczniejszym lekiem, który prowadzi do normalizacji stężeń IGF-1 w zależności od zastosowanej dawki, nawet wśród 95% pacjentów. Dzięki normalizacji stężeń IGF-1 znacznie poprawia się jakość życia pacjentów, leczenie zapobiega niepełnosprawności oraz przedwczesnym zgonom pacjentów z akromegalią. Dodatkową korzyścią stosowania pegwisomantu jest korzystny wpływ tego leku na zaburzenia gospodarki węglowodanowej, które występują u większości pacjentów z akromegalia. Ryzyko stosowania pegwisomantu jest niewielkie. Skórne reakcje miejscowe występują u ok. 2% pacjentów. Hepatotoksyczność występuje stosunkowo rzadko. W badaniu obserwacyjnym obejmującym populację 1178 pacjentów istotny wzrost aktywności aminotransferaz, który był powodem odstawienia leku, obserwowany został wśród 2,5% pacjentów stosujących pegwisomant. Istnieje także niewielkie ryzyko stosowania pegwisomantu w monoterapii ze względu na brak efektu supresyjnego na wzrost guza. Szacowane ryzyko wzrostu guza wynosi 3-5%.”	„Ocena skuteczności i powikłań indywidualna, wieloczynnikowa.”

## 10. Konkurencyjność cenowa

Z otrzymanych opinii od ekspertów klinicznych wynika, że w akromegalii, po niepowodzeniu leczenia operacyjnego lub radioterapii oraz farmakoterapii opartej o analogii somatostatyny I (lanreotyd Autogel, oktreatyd Lar) i II generacji (pasyreotyd) można zastosować: pegwisomant lub kabergolinę (tylko, gdy IGF-1 jest nieznacznie podwyższone). Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej również wskazują na to, że po niepowodzeniu leczenia analogami somatostatyny zaleca się dołączenie agonisty dopaminy (tj. kabergoliny) lub agonisty receptora GH (tj. pegwisomantu), możliwe też jest zastosowanie samego pegwisomantu lub pegwisomantu z kabergoliną. Aktualnie analogi somatostatyny znajdują się na liście leków refundowanych, tj.: lanreotyd (Somatuline Autogel) i oktreatyd (Sandostatin) m.in. we wskazaniu: akromegalia, natomiast pasyreotyd (Signifor) w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pasyreotydem” (dorośli pacjenci z akromegalią po niepowodzeniu leczenia operacyjnego lub w sytuacji, gdy nie są do niego kwalifikowani oraz po ≥6-miesięcznej terapii analogami somatostatyny I generacji w wysokich dawkach). Obecnie kabergolina nie jest refundowana w Polsce.

Poniżej podano koszty leczenia ocenianą technologią i alternatywnymi technologiami lekowymi. Przy wyliczaniu kosztów wykorzystano ceny leków ze zlecenie MZ (dla pegwisomantu), aktualnego obwieszczenia MZ z dnia 29.06.2018 r. (dla lanreotydu, oktreatydu, pasyreotydu) i bazy leków portalu Medycyna Praktyczna (dla kabergoliny). Dawkowanie poszczególnych leków przyjęto zgodnie z ich ChPL lub w przypadku pegwisomantu zgodnie z wnioskiem załączonym do zlecenia Ministra Zdrowia. Przyjęto, że 3 miesiące terapii odpowiada 91,3 dni (rok=365,25 / 4 kwartały), przy czym liczby dni podania leków zaokrąglano do pełnych liczb.

**Tabela 14. Dane kosztowe dla technologii ocenianej i alternatywnych**

Dane kosztowe [PLN]	Somavert (pegwisomant)	Dostinex (kabergolina)		Signifor (pasireotyd)	Somatuline Autogel (lanreotyd)	Sandostatin Lar (oktreatyd)
Dawkowanie	15 mg co drugi dzień*	3 mg na tydzień <sup>C</sup>		40 mg co 4 tygodnie	120 mg co 4 tygodnie	30 mg co 4 tygodnie
Cena leku netto za opakowanie	██████████ (15 mg x 30 fiolek)	105,33 (0,5 mg x 2 tabl.)	293,49 (0,5 mg x 8 tabl.)	10 322 (40 mg x 1 fiołka)	5 575,5 (120 mg x 1 ampułko-strzykawka)	4 853 (30 mg x 1 fiołka+1 ampułko-strzykawka)
Koszt 3 miesięcznej terapii (netto)	██████████ ██████████	4 107,87 <sup>D</sup>	2 861,53 <sup>D</sup>	30 966 <sup>E</sup>	16 726,5 <sup>E</sup>	14 559 <sup>E</sup>

\*warto zauważyć, że wg ChPL Somavert PEG podaje się w inny sposób: 80 mg – dawka początkowa, nasycająca, następnie 10 mg dziennie; dawkę należy dostosowywać w zależności od stężenia IGF-1 w surowicy co 4-6 tygodni i odpowiednio zwiększać o 5 mg/dobę tak, aby utrzymywać stężenia IGF-1 w surowicy, w zakresie właściwym dla wieku i uzyskać optymalną odpowiedź terapeutyczną. Maksymalna dawka wynosi 30 mg/dobę.

<sup>A</sup> zakładając, że pacjent w trakcie 3-miesięcznej terapii przyjmie lek 46 razy, czyli zużyje 46 fiolek.

<sup>B</sup> zakładając, że pacjent w trakcie 3-miesięcznej terapii (ok 46 razy) będzie potrzebował 2 opakowań leku (koszty podane we wniosku dołączonym do zlecenia Ministra Zdrowia).

<sup>C</sup> przyjęto maksymalną dawkę dobową 3 mg. W PTE 2014 podano, że w akromegalii powinno się zazwyczaj stosować większe dawki leku niż w gruczolakach przysadki wydzielających prolaktynę (wskazanie zarejestrowane).

<sup>D</sup> przy założeniu, że w trakcie 3-miesięcznej terapii pacjent przyjmie lek łącznie 13 razy.

<sup>E</sup> zakładając, że pacjent w trakcie 3-miesięcznej terapii przyjmie lek 3 razy.

## 11. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczebność populacji docelowej (tj. liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem, która przyjmowałaby pegwisomant przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych) wynosi:

- „kilkanaście osób” wg prof. Andrzeja Lewińskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii),
- „ok 200 osób<sup>2</sup>. „Ewentualne zastosowanie analogu somatostatyny drugiej generacji może zwiększyć skuteczność leczenia farmakologicznego, w związku z tym populacja pacjentów, którzy mogliby być leczeni pegwisomantem, liczy ok 100 osób” wg prof. Wojciecha Zgliczyńskiego,
- „w przypadku dzieci (populacja poniżej 18 r.ż.) maksymalnie 1-2/ rok” wg prof. Mieczysława Szaleckiego (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii dziecięcej).

Na podstawie ww. opinii eksperckich założono, że populacja docelowa, w której będzie można zastosować ocenianą technologię lekową wyniesie 102 pacjentów rocznie (100 osób dorosłych i 2 dzieci).

Tabela 15. Dane kosztowe dla technologii ocenianej

Koszt pegwisomantu [PLN]		
	Zużycie fiolek	Zużycie opakowań
na 1 pacjenta za 3-miesięczną terapię	██████████	██████████
na 102 pacjentów za 3-miesięczną terapię	██████████	██████████
na 102 pacjentów za roczną terapię	██████████ <sup>B</sup>	██████████ <sup>C</sup>

<sup>A</sup> koszty podane we wniosku dołączonym do zlecenia Ministra Zdrowia.

<sup>B</sup> założono, że każdy pacjent zużyje rocznie 183 fiolek leku.

<sup>C</sup> założono, że każdy pacjent zużyje rocznie 7 opakowań leku.

## 12. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła danych w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej leczenia akromegalii:

- Guidelines International Network [<http://g-i-n.net>],
- Guideline Central [<http://guidelinecentral.com>],
- Trip Medical Database [<https://www.tripdatabase.com>],
- National Guideline Clearinghouse – Agency for Healthcare Research and Quality [<https://www.guideline.gov>],
- National Institute for Health and Care Excellence [<https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg>],
- New Zealand Guidelines Group [<http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>],
- Australian Government National Health and Medical Research Council: Guidelines & Publications [<https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications>],
- Belgian Health Care Knowledge Centre [<http://kce.fgov.be>],
- The American Association of Clinical Endocrinologists [<https://www.aace.com/publications/guidelines>],
- Endocrine Society [<https://www.endocrine.org>],
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://sign.ac.uk>],
- The Swedish National Board of Health and Welfare [<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>],
- Australian Prescriber [<https://www.nps.org.au/australian-prescriber>],

<sup>2</sup> Odniesiono się do pacjentów dorosłych z akromegalią, po niepowodzeniu leczenia operacyjnego i analogami somatostatyny I generacji.

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne [<http://www.ptendo.org.pl>],
- Polskie Towarzystwo Endokrynologii I Diabetologii Dziecięcej [<http://pteidd.pl/>],

Ponadto przeszukano stronę Prescrire [<http://english.prescrire.org/en/Summary.aspx>]. Wytyczne kliniczne wyszukiwano również podczas przeprowadzonego przeglądu literatury, opisanego w rozdziale 6 niniejszego opracowania (uwzględniano dokumenty nie starsze niż 2009 r.).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.07.2018 r. Wyszukiwano wyłącznie rekomendacji dostępnych w języku polskim lub angielskim. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych publikacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje w leczeniu akromegalii
<p><b>Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE)</b> Polska, 2014</p>	<p><b><u>Akromegalia:</u></b> PTE zaleca rozważenie przedoperacyjnego zastosowania analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu (oktreotyd i lanreotyd), mającego na celu ułatwienie leczenia operacyjnego (przedoperacyjne stosowanie SA w szczególności dotyczy przypadków, gdzie wystąpiły guzy o cechach ekspansji pozasiodłowej). Zalecane jest stosowanie SA jako terapii pierwszoplanowej w przypadku, gdy zabieg chirurgiczny nie dał oczekiwanych efektów lub guz przysadki jest nieoperacyjny (oraz jeśli pacjent nie wyraża zgody na zabieg). W przypadku braku skuteczności leczenia SA, wytyczne zalecają dołączenie agonisty dopaminy i/lub dołączenie/zamianę na agonistę receptora GH – <b>pegwisomant</b>. W wybranych przypadkach można stosować antagonistę receptora GH w monoterapii. <b>Pegwisomant</b> nie wpływa na wielkość guza przysadki, więc w czasie leczenia konieczna jest kontrola jego objętości za pomocą MRI. W przypadku powiększenia się gruczolaka można dodatkowo zastosować analog somatostatyny. <b><u>Gigantyzm przysadkowy:</u></b> W rekomendacji nie odniesiono się do leczenia gigantyzmu przysadkowego.</p>
<p><b>The Endocrine Society (ES)a)</b> org. międzynarodowa, 2014</p>	<p><b><u>Akromegalia:</u></b> Farmakoterapia rekomendowana jest u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie zahamowało rozwoju choroby. (1, ⊕⊕⊕⊕) Ligandy receptorów somatostatynowych, (ang. SRL; oktreotyd, lanreotyd) lub <b>pegwisomant</b> są rekomendowane jako wstępne leczenie adjuwantowe pacjentów z objawami od umiarkowanych do ciężkich, w tym z wysokim poziomem stężenia GH. (2, ⊕⊕⊕⊕) W leczeniu pacjentów z nieznacznie podwyższonym poziomem IGF-1 oraz stężeniem GH zalecane jest zastosowanie agonistów dopaminy (zazwyczaj kabergoliny) jako wstępnej terapii adjuwantowej. (2, ⊕⊕⊕⊕) Zalecane jest stosowanie SRL jako terapii podstawowej u pacjentów, u których zabieg chirurgiczny nie dał oczekiwanych efektów lub pacjent nie kwalifikuje się do zabiegu. (2, ⊕⊕⊕⊕) Leczenie złożone, połączenie SRL z <b>pegwisomantem</b> lub kabergoliną, zalecane jest podczas terapii pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na dotychczasowe leczenie. (2, ⊕⊕⊕⊕) W przypadku stosowania <b>pegwisomantu</b> zalecane jest przeprowadzanie obrazowania i wykonywanie badania MRI w celu oceny wielkości guza. (2, ⊕⊕⊕⊕) Zalecane jest również monitorowanie funkcji wątroby: przez pierwsze 6 miesięcy stosowania <b>pegwisomantu</b> raz na miesiąc, a następnie co 6 miesięcy. W przypadku ponad trzykrotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz należy przerwać leczenie <b>pegwisomantem</b>. (2, ⊕⊕⊕⊕) <b><u>Gigantyzm przysadkowy:</u></b> U pacjentów z gigantyzmem rekomendowane jest standardowe podejście do normalizacji poziomów GH i IGF-1 analogicznie do postępowania w akromegalii (1, ⊕⊕⊕⊕)</p>
<p><b>Acromegaly Consensus Group (ACG)b)</b> org. międzynarodowa, 2015</p>	<p><b><u>Akromegalia:</u></b> Jako terapię pierwszej linii (po przeprowadzonej operacji lub jako leczenie podstawowe jeśli nie ma możliwości leczenia chirurgicznego) rekomendowane są lanreotyd lub oktreotyd (SR) oraz agonista dopaminy – kabergolina, rozważana pod warunkiem poziomu IGF-1 &lt; 2 x GGN (DR). W terapii drugiej linii, w zależności od stopnia odpowiedzi na leczenie, zalecana jest modyfikacja dawki leków, połączenie analogów somatostatyny z <b>pegwisomantem</b> lub zamianę SRL na <b>pegwisomant</b> (SR). W trzeciej linii leczenia stosowane są terapie łączone, m.in.: SRL + <b>pegwisomant</b>, <b>pegwisomant</b> + agonista dopaminy; SRL + agonista dopaminy (DR). Każda z opcji leczenia wiąże się z ciągłym monitorowaniem oraz ewentualnymi modyfikacjami leczenia: zmniejszenie/zwiększenie dawki lub odstępu między kolejnymi dawkami (DR). <b><u>Gigantyzm przysadkowy:</u></b> W rekomendacji nie odniesiono się do leczenia gigantyzmu przysadkowego.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje w leczeniu akromegalii
<p><b>American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)c</b> Stany Zjednoczone, 2011</p>	<p><b><u>Akromegalia:</u></b> W zależności od inwazyjności guza i szans powodzenia zabiegu chirurgicznego w pierwszej linii leczenia akromegalii rekomendowana jest operacja lub terapia analogami somatostatyny (lanreotyd, oktreotyd). Dodatkowo, rekomendowane jest stosowanie SA jako leczenia przedoperacyjnego w celu redukcji ryzyka zabiegu (Grade C, BEL 4) i poprawy stanu pacjenta (Grade B; BEL 2) oraz jako leczenia adjuwantowego u pacjentów z objawami choroby pomimo przeprowadzonego zabiegu (Grade A; BEL 2).</p> <p>U pacjentów z niską/częściową odpowiedzią (na leczenie analogami somatostatyny zaleca się dołączenie kabergoliny lub <b>pegwisomantu</b> (Grade B; BEL 3). <b>Pegwisomant</b> jest bardzo efektywny w normalizacji poziomu IGF-1 (&gt; 90%), w tym u pacjentów, którzy są całkowicie lub częściowo oporni na inne terapie medyczne (Grade A; BEL 2). <b>Pegwisomant</b> skutecznie poprawia homeostazę glukozy u pacjentów z cukrzycą (Grade C; BEL 2). <b>Pegwisomant</b> jest często stosowany w terapii pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub tolerancją na leczenie analogami somatostatyny (Grade A; BEL 2).</p> <p>Należy rozważyć radioterapię jako terapię adjuwantową biorąc pod uwagę potencjalne efekty oraz odległe w czasie skutki uboczne (Grade C; BEL 3). Radioterapia jest rekomendowana jako leczenie uzupełniające u pacjentów z aktywną chorobą, u których zabieg chirurgiczny i leczenie farmakologiczne nie powiodły się lub u pacjentów, którzy preferują radioterapię w porównaniu do długoterminowego leczenia farmakologicznego (Grade C; BEL 3).</p> <p><b><u>Gigantyzm przysadkowy:</u></b> Cele terapeutyczne leczenia gigantyzmu u dzieci są podobne do tych u dorosłych pacjentów z akromegalią, z wyjątkiem jak najszybszej uzyskania kontroli biochemicznej i zapobiegnięcia potencjalnie nieodwracalnych deformacji mięśniowo-szkieletowych i zatrzymania patologicznego wzrostu pacjenta (Grade B). Leczenie opiera się na operacji, farmakoterapii oraz radioterapii, przy czym radioterapia jest w przypadku gigantyzmu stosowana rzadziej niż w akromegalii z uwagi na odległe w czasie ewentualne skutki uboczne (Grade D). Z takim samym sukcesem jak wśród dorosłych pacjentów z akromegalią, w gigantyzmie stosowane są analogi somatostatyny, agonści dopaminy oraz <b>pegwisomant</b> (EL 3). Leczenie kombinowane SA z DA jest uzasadnione w przypadku guzów wydzielających GH i prolaktynę.</p>
<p><b>Italian Society for the Study of Diabetes (SID) / Italian Endocrinological Society (SIE)</b> Włochy 2015</p>	<p><b><u>Akromegalia:</u></b> <b>Pegwisomant</b> zmniejsza stężenie glukozy na czczo i poprawia wrażliwość na insulinę u pacjentów z akromegalią (Klasa I; poziom dowodów B).</p> <p><b><u>Gigantyzm przysadkowy:</u></b> W rekomendacji nie odniesiono się do leczenia gigantyzmu przysadkowego.</p>
<p><b>Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN)d</b> Hiszpania, 2013</p>	<p>W rekomendacji odnoszono się zarówno do <b>akromegalii</b> jak i <b>gigantyzmu przysadkowego</b>.</p> <p>Jeżeli nie istnieją przeciwwskazania lub nietolerancja na substancję, analogi somatostatyny (lanreotyd, oktreotyd) są rekomendowane jako podstawowe leczenie u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego (<i>grade C</i>).</p> <p>Zalecane jest rozważenie przedoperacyjnego zastosowania SA (<i>grade C</i>).</p> <p>SA rekomendowane są w leczeniu podstawowym oraz leczeniu skojarzonym z zabiegiem częściowego usunięcia masy guza (pacjenci z zaawansowaną chorobą) (<i>grade C</i>) a także jako terapia adjuwantowa (<i>grade B</i>).</p> <p>Pacjentom, u których nie zaobserwowano optymalnej odpowiedzi klinicznej i/lub biochemicznej proponowane jest wprowadzenie terapii kombinowanej analogów somatostatyny z <b>pegwisomantem</b> lub agonistami dopaminy.</p> <p>Należy unikać stosowania monoterapii <b>pegwisomantem</b> u pacjentów z makrogluczołakiem lub nowotworem zlokalizowanym blisko skrzyżowania wzrokowego (<i>grade C</i>).</p>
<p><b>French Endocrinology Society, French Pituitary Club</b> Francja, 2009</p>	<p><b><u>Akromegalia:</u></b> W zależności od inwazyjności guza przysadki pierwszą linią leczenia jest zabieg chirurgiczny lub terapia analogami somatostatyny.</p> <p>W przypadku braku kontroli zalecane jest dołączenie do SA agonistów dopaminy (kabergoliny).</p> <p>W sytuacji braku odpowiedzi pacjenta na leczenie analogami somatostatyny (oraz w zależności od obecności i charakteru guza) zaleca się dołączenie lub zamianę na <b>pegwisomant</b>.</p> <p><b><u>Gigantyzm przysadkowy:</u></b> W rekomendacji nie odniesiono się do leczenia gigantyzmu przysadkowego.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje w leczeniu akromegalii
<p><b>Panel ekspertów Ameryki Łacińskiej (EPLA)</b></p> <p><b>Ameryka Łacińska, 2010</b></p>	<p><b>Akromegalia:</b></p> <p>Leczenie analogami somatostatyny (oktreotyd LAR, lanreotyd Autogel) w pierwszej linii u nowo zdiagnozowanych pacjentów rozważane jest jako alternatywa dla leczenia operacyjnego u niektórych chorych lub w sytuacji braku możliwości przeprowadzenia takiego zabiegu (m.in. z powodu przeciwwskazań, odmowy pacjenta, braku dostępu do doświadczonych neurochirurgów).</p> <p>W sytuacji braku uzyskania kontroli choroby po zastosowaniu SA oraz operacji zaleca się dodanie do maksymalnej dawki analogów somatostatyny kabergoliny (jeśli guz jest w postaci szczątkowej i jest minimalnej lub średniej wielkości) lub <b>pegwisomantu</b> (jeśli guz w postaci szczątkowej jest duży). Następnie, w przypadku niepowodzenia terapii SA+kabergolina zaleca się zastosowanie SA+<b>pegwisomant</b>. Ostatnią linią leczenia jest radioterapia (po niepowodzeniu SA, kabergoliny i <b>PEG</b>).</p> <p><b>Gigantyzm przysadkowy:</b></p> <p>W rekomendacji nie odniesiono się do leczenia gigantyzmu przysadkowego.</p>

\* W każdej z ww. wytycznych nie określono jednoznacznie, że leczenie pasyreotydem jest rekomendowane.

SA/SRL – analogi somatostatyny/ligandy receptorów somatostatynowych, GGN – górna granica normy

a) rekomendacje oparte na systemie GRADE: 1 – silne rekomendacje; 2 – słabe rekomendacje, sugestie/zalecenia; o jakości dowodów ocenianych skalą czterostopniową: ⊕○○○ - dowody bardzo niskiej jakości; ⊕⊕○○ - dowody niskiej jakości; ⊕⊕⊕○ - dowody umiarkowanej jakości; ⊕⊕⊕⊕ - dowody wysokiej jakości;

b) klasyfikacja rekomendacji: SR – silne rekomendacje oparte na dowodach wysokiej i średniej jakości; DR – słabe rekomendacje/zalecenia oparte na dowodach o niskiej lub bardzo niskiej jakości; klasyfikacja dowodów: VLQ – bardzo niskiej jakości; LQ – niskiej jakości; MQ – średniej jakości; HQ – wysokiej jakości;

c) rekomendacje oparte na systemie Grade: A – silnie rekomendowane; oparte na silnych dowodach naukowych; B – oparte na dowodach umiarkowanej jakości; C – oparte na dowodach niskiej jakości; D – brak rekomendacji/brak dowodów; jakość dowodów określona skalą czterostopniową 1 – 4; BEL – dowody najlepszej jakości („best evidence” level);

d) w publikacji stosowana jest czterostopniowa skala oceny: grade A/B/C/D; brak szerszego opisu stosowanego systemu oceniającego siłę rekomendacji/jakość dowodów;

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji, przy czym wszystkie z nich zalecają stosowanie analogów somatostatyny w leczeniu akromegalii. Pacjentom, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia, analogi somatostatyny stanowią pierwszą linię leczenia farmakologicznego. Ponadto SA wymieniane są jako opcje terapeutyczne zarówno pierwszej, jak i kolejnych linii oraz do stosowania w schemacie mono- i politerapii. W przypadku nieskuteczności analogów somatostatyny zaleca się dołączenie do nich agonisty dopaminy lub agonisty receptora GH, bądź też zmianę leczenia na agonistę receptora GH z/bez agonisty dopaminy. We wszystkich wytycznych jako antagonistę receptora GH wymieniany jest **pegwisomant**.

W trzech rekomendacjach odnoszono się również do gigantyzmu przysadkowego występującego u dzieci (ES 2014, AACE 2011, SEEN 2013). Zalecenia związane z leczeniem gigantyzmu są analogiczne do leczenia akromegalii. Jedynie w wytycznych amerykańskich (AACE 2011) zwrócono uwagę na konieczność uzyskania jak najszybszej kontroli w celu zapobiegnięcia wystąpienia deformacji mięśniowo-szkieletowych i zatrzymania patologicznego wzrostu młodych pacjentów. Dodatkowo wskazano, że radioterapia u dzieci jest stosowana znacznie rzadziej niż w przypadku dorosłych chorych na akromegalię ze względu na ewentualne odległe w czasie działania niepożądane.

Na stronie Prescrire odnaleziono publikację z roku 2004, w której jako opcję terapeutyczną I linii leczenia akromegalii wskazywana jest operacja przezklinowa, natomiast jako leczenie wspomagające zabieg operacyjny lub w przypadku guzów nieoperacyjnych – analogi somatostatyny w postaci oktreotydu lub lanreotydu. Radioterapia konwencjonalna jest leczeniem trzeciej linii. Pegwisomant natomiast stosowany jest u pacjentów po niepowodzeniu terapii SA oraz ze słabą odpowiedzią na operację i/lub radioterapię. W swojej opinii Prescrire określiło terapię PEG jako prawdopodobnie pomocną i podkreśliło, że PEG może wywoływać odpowiedź biochemiczną u niektórych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na dostępne opcje terapeutyczne. Natomiast ciężkość choroby jaką jest akromegalia uzasadnia zastosowanie pegwisomantu jako leczenie ostatniej szansy, pod warunkiem, że jest ono ściśle monitorowane, szczególnie pod kątem wystąpienia hepatotoksyczności i wzrostu objętości (masy) guza. Warto jednak zaznaczyć, że w roku 2016 Prescrire opublikowało również informacje odnoszące się do zastosowania pasyreotydu w leczeniu akromegalii, gdzie podtrzymywane jest stanowisko o skuteczności operacji oraz analogów somatostatyny stosowanych w I linii. Wskazuje się również na stosowanie kabergoliny (czasami), a w przypadku niepowodzenia powyższych opcji – radioterapię i/lub pegwisomant. Podkreślono, że pomimo braku komparatorów, pasyreotyd wydaje się mieć korzystniejszy bilans ryzyka i korzyści w porównaniu do PEG. Należy zaznaczyć, że w przeciwieństwie do pegwisomantu, działanie pasyreotydu może wiązać się ze zmniejszeniem rozmiarów gruczolaka przysadki. Dodatkowo, iniekcje pasyreotydu są mniej uciążliwe dla pacjenta (pasyreotyd - głębokie wstrzyknięcie domięśniowe vs. pegwisomant - wstrzyknięcia podskórne wiążące się z codzienną zmianą miejsca wkłucia).

W wyniku wyszukiwania własnego odnaleziono również opracowanie UpToDate z 2018 r. dla gigantyzmu przysadkowego [UpToDate 2018, <https://www.uptodate.com>]. Wśród opcji terapeutycznych dla gigantyzmu przysadkowego wymieniono operację, przy czym leczeniem z wyboru jest operacja przezklinowa, radioterapię

(najczęściej jako leczenie wspomagające, natomiast zwrócono uwagę na istotne wady tej terapii, m.in.: efekty opóźnione w czasie, ryzyko niedoboru GH, gonadotropin i TSH prowadzące do późniejszego niedorozwoju wzrostu, trudności w przyswajaniu wiedzy, otyłość) oraz farmakoterapię. Wśród opcji leczenia farmaceutycznego wymieniono: oktreotyd (jako obecnie najczęściej stosowany), bromokryptynę, terapię kombinowaną oktreotydu z bromokryptyną, lanreotyd (przy czym zaznaczono, że doniesienia o stosowaniu go u dzieci są ograniczone, podobnie jak w przypadku pasyreotydu) oraz pegwisomant.

**Tabela 17. Technologie alternatywne według ekspertów klinicznych**

Technologie alternatywne	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Wojciech Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Mieczysław Szalecki – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii dziecięcej
<b>obecnie stosowane w Polsce</b>	„Jeśli wyczerpano wszystkie dostępne technologie, tj. leczenie operacyjne i terapię analogami somatostatyny, zastosowanie pewisomantu (Somavert) jest jedyną technologią pozwalającą uzyskać poprawę stanu chorego. U chorych z jedynie nieznacznym podwyższeniem stężenia IGF-1 można zastosować agonistę dopaminy – kabergolinę, leczenie to nie jest jednak rekomendowane w sytuacji znacznego podwyższenia IGF-1. Nie omawiam w tym miejscu radioterapii, gdyż jej efekty są opóźnione w czasie, a chory wymaga leczenia z uwagi na liczne potencjalne powikłania akromegalii.”	„Leczenie operacyjne, radioterapia, leczenie farmakologiczne: analogi somatostatyny pierwszej i ostatnio drugiej generacji.”	„Leczenie operacyjne w razie niepowodzenia i/lub nawrotu radioterapia, długodziałające analogi somatostatyny (nie refundowane <18 r.ż.)”
<b>najtańsza</b>	„Najtańszą technologią jest zastosowanie kabergoliny, ale rekomenduje się jej zastosowanie tylko u chorych z nieznacznym podwyższeniem stężenia IGF-1”.	„Długodziałające analogi somatostatyny I generacji (oktreotyd LAR i lanreotyd autogel)”	„Z w/w leczeniem z wyboru i najtańszym jest leczenie operacyjne. Natomiast na początku stwierdzono, po wyczerpaniu innych możliwości leczenia”.
<b>najszybsza</b>	„Najszybsze jest leczenie pegwisomantem, gdyż jest to antagonistą receptora hormonu wzrostu (GH), którego działanie prowadzi bezpośrednio do zmniejszenia stężenia IGF-1 oraz poprawy w zakresie większości klinicznych objawów akromegalii. Leczenie nie wpływa jednak na rozmiar guza przysadki ani na wydzielanie GH. Pegwisomant pozwala na uzyskanie istotnego obniżenia stężenia IGF-1 u większości leczonych chorych.”	„Leczeniem z wyboru u pacjenta z rozpoznaną akromegalią jest zabieg neurochirurgiczny tzw. przezklinowa resekcja gruczolaka przysadki, którego skuteczność w najlepszych ośrodkach neurochirurgicznych wynosi w zależności od wielkości guza: 75-80% w przypadku mikrogruczolaków oraz poniżej 50% w przypadku makrogruczolaków. W przypadku niedoszczetnej operacji lub też przeciwskażeń do zabiegu neurochirurgicznego w leczeniu stosuje się długodziałające analogi somatostatyny: lanreotyd autogel i oktreotyd LAR, których skuteczność polegająca na normalizacji stężeń czynników wzrostowych (GH i IGF-1) wynosi 20-30%. W przypadku braku efektu leczenia analogami I generacji można zastosować w ramach programu lekowego u wybranych pacjentów analog II generacji-pasireotyd LAR charakteryzujący się wyższą skutecznością (ponad 30%).”	„Jak wyżej, sposób leczenia jest dobierany indywidualnie do pacjenta w zależności od stanu klinicznego, wielkości guza, powikłań, itd.” zgodnie z wytycznymi PTE 2014. „Nie ma odrębnych polskich rekomendacji dotyczących leczenia dzieci (duża rzadkość choroby w tej grupie wiekowej)”.
<b>rekomendowane w wytycznych klinicznych</b>	„Wytyczne rekomendują leczenie pegwisomantem. Tyko w przypadku niewielkiego podwyższenia stężenia IGF-1 można rozważyć leczenie kabergoliną”	„Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia pierwszego rzutu jest wybiórcze usunięcie gruczolaka przysadki z dostępu przez zatokę klinową. Pacjenci powinni być kierowani do ośrodków z doświadczeniem w tego typu zabiegach. Ponieważ większość guzów w momencie rozpoznania akromegalii to makrogruczolaki, leczenie operacyjne	„jw.”

		<p>często nie daje możliwości całkowitego wyleczenia dużej części chorych. Wówczas zaleca się zastosowanie farmakoterapii lub rzadziej radioterapii. Usunięcie ponad 75% masy guza zwiększa skuteczność pooperacyjnej farmakoterapii. Chorzy którzy nie kwalifikują się do zabiegu neurochirurgicznego, ci po niedoszczętnym leczeniu neurochirurgicznym, a także pacjenci oczekujący na efekt radioterapii powinni być długotrwałe leczeni analogami somatostatyny. W przypadku braku skuteczności analogu somatostatyny do leczenia należy dołączyć agonistę dopaminy lub antagonistę receptora GH – pegwisomant. W wybranych przypadkach można stosować antagonistę receptora GH w monoterapii. Skuteczność agonistów dopaminy w leczeniu akromegalii jest mała, natomiast pegwisomantu wysoka”.</p>	
--	--	---	--

## 13. Piśmiennictwo

### Badania wtórne

- Moore 2009 Moore DJ, et al., Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation, *BMC Endocrine Disorders* 2009, 9:20

### Badania pierwotne

- Creo 2016 Creo AL., Lteif AN, Pituitary gigantism: a retrospective case series, *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016
- Freda 2015 Freda UP, et al., Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from acrostudy, *Endocr Pract.* 2015 March ; 21(3): 264–274.
- Ghigo 2009 Ghigo E, et al., Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naïve to radiation and medical therapy, *J Endocrinol Invest.* 2009, 32 (11): 924-33
- Goldenberg 2008 Goldenberg N, et al., Treatment of Pituitary Gigantism with the Growth Hormone Receptor Antagonist Pegvisomant, *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93 (8): 2953-6
- Madsen 2011 Madsen M, et al., Cotreatment with Pegvisomant and a Somatostatin Analog (SA) in SA-Responsive Acromegalic Patients, *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96 (8): 2405-13.
- Madsen 2012 Madsen M, et al., Fat Content in Liver and Skeletal Muscle Changes in a Reciprocal Manner in Patients with Acromegaly during Combination Therapy with a Somatostatin Analog and a GH Receptor Antagonist: A Randomized Clinical Trial, *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97 (4): 1227-35
- Mangupli 2016 Mangupli R, et al., Combined treatment with octreotide LAR and pegvisomant in patients with pituitary gigantism: clinical evaluation and genetic screening, *Pituitary.* 2016, 19 (5): 507-14
- Rostomyan 2015 Rostomyan L, et al., Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients, *Endocr Relat Cancer.* 2015, 22 (5): 745-57
- Schofl 2013 Schofl C, et al., Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register, *European Journal of Endocrinology* (2013) 168: 39-47
- Strasburger 2018 Strasburger CJ, et al., Increasing frequency of combination medical therapy in the treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant, *European Journal of Endocrinology* 2018, 178: 321–329
- Trainer 2000 Trainer PJ, et al., Treatment of acromegaly with the growth hormone–receptor antagonist pegvisomant, *N Engl J Med.* 2000 20; 342 (16): 1171-7
- Trainer 2009 Trainer PJ, A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009, 71 (4): 549-57
- Trainer 2009-A Trainer PJ, et al., ACROSTUDY: the first 5 years, *Eur J Endocrinol.* 2009 Nov;161 Suppl 1:S19-24
- Tritos 2016 Tritos NA, et al., Effectiveness of first-line pegvisomant monotherapy in acromegaly: an ACROSTUDY analysis. *Eur J Endocrinol.* 2017 Feb;176(2):213-220
- van der Lely 2011 van der Lely AJ, 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
- van der Lely 2016 van der Lely AJ, et al., Treatment with high doses of pegvisomant in 56 patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY

### Rekomendacje kliniczne

- AAEC 2011 Katznelson L., American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly – 2011 Update, *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug;17 Suppl 4:1-44
- ACG 2015 Giustina A., A consensus on the medical treatment of acromegaly, *Nat. Rev. Endocrinol.* 10, 243–248 (2014)
- EPLA 2010 Barkan A, et al., Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations, *Pituitary* 2010, 13: 168–175
- ES 2014 Katznelson L., Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *J Clin Endocrinol Metab.* November 2014, 99(11):3933–3951
- FPC / FES 2009 Chanson P., French consensus on the management of acromegaly, *Annales d'Endocrinologie* 70 (2009) 92–106

PTE 2014	Bolanowski M., Akromegalia — nowe spojrzenie na pacjenta. Polskie propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii w świetle aktualnych doniesień, Endokrynologia Polska Tom/Volume 65; Zeszyt edukacyjny I/Education supplement I/2014
Prescrire 2004	Pegvisomant a last resort in acromegaly, Rev Prescrire July-August 2004, 24 (252): 491-1/491-4
Prescrire 2015	Pasireotide (Signifor) in acromegaly, After treatment failure: better than pegvisomant, Rev Prescrire November 2015, 35 (385): 807-808
SEEN 2013	Cordido F., Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly, Endocrinol Nutr.2013;60(8):457.e1---457.e15
SID / SIE 2015	Baroni MG, Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/ Italiana Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly, J Endocrinol Invest, 2015
UpToDate 2018	Eugster EA, Pituitary gigantism – UpToDate, Wolters Kluwer, 2018

#### Pozostałe publikacje

AR EMA Somavert	EPAR – Scientific Discussion 2005 <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000409/WC500054625.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000409/WC500054625.pdf</a>		
Baza leków Medycyna Praktyczna	Baza leków portalu Medycyna Praktyczna, <a href="https://bazalekow.mp.pl">https://bazalekow.mp.pl</a>		
ChPL Dostinex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dostinex		
ChPL Signifor	Charakterystyka Produktu Leczniczego Signifor		
ChPL Somavert	Charakterystyka Produktu Leczniczego Somavert		
ChPL Sandostatin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin		
ChPL Somatuline Autogel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline Autogel		
Szczeklik 2017	Gajewski P (red.), Interna Szczeklika 2017, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017 s. 1265-1269		
Zgliczyński 2011	Zgliczyński W (red.), Wielka Interna Endokrynologia cz. I, Medical Tribune Polska, Warszawa 2011 s. 74-79		
Bolanowski 2014	Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W, i in., Akromegalia — nowe spojrzenie na pacjenta. Polskie propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii w świetle aktualnych doniesień, Endokrynologia Polska 2014, vol. 65 (4), s. 326-331.		
Holdaway 2004	Holdaway MI, Rajasoorya RC, Gamble GD, Factors Influencing Mortality in Acromegaly, 2004, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89 (2): 667 – 674.		
SRK 9/2011	Stanowisko	Rady	Konsultacyjnej
	<a href="http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-09-2011-pegwisomant/Stanowisko_RK_AOTM_9_2011_pegwisomant_Somavert.pdf">http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-09-2011-pegwisomant/Stanowisko_RK_AOTM_9_2011_pegwisomant_Somavert.pdf</a>		
SRP 270/2013	Stanowisko	Rady	Przejrzystości
	<a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/280/SRP/U_42_634_131230_stanowisko_270_pegwisomant_chem_niest.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/280/SRP/U_42_634_131230_stanowisko_270_pegwisomant_chem_niest.pdf</a>		
SRP 111/2014	Stanowisko	Rady	Przejrzystości
	<a href="http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2014/018/SRP/U_12_178_140331_stanowisko_111_pegwisomant_chem_niest.pdf">http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2014/018/SRP/U_12_178_140331_stanowisko_111_pegwisomant_chem_niest.pdf</a>		
RP 4/2011	Rekomendacja	Prezesa	Agencji
	<a href="http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-09-2011-pegwisomant/RP_04_2011_Somavert_PB_JTM.pdf">http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-09-2011-pegwisomant/RP_04_2011_Somavert_PB_JTM.pdf</a>		
RP 188/2013	Rekomendacja	Prezesa	Agencji
	<a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/280/REK/RP_188_2013_Pegvisomant.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/280/REK/RP_188_2013_Pegvisomant.pdf</a>		

---

RP 100/2014	Rekomendacja <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/018/REK/RP_100_2014_Pegvisomant.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/018/REK/RP_100_2014_Pegvisomant.pdf</a>	Prezesa	Agencji
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.		

## 14. Załączniki

### 14.3. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 11.07.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#31	Search (((((((("pegwisomant" [Supplementary Concept]) OR pegwisomant) OR somavert) OR B2036-PEG) OR B-2036 PEG) OR b 2036) OR b 2036 peg) OR b2036) OR b2036 peg) OR trovert)) AND (((((((("Acromegaly"[Mesh]) OR acromegaly) OR acromegal*) OR Somatotropin Hypersecretion Syndrome) OR Hypersecretion Syndrome, Somatotropin) OR Hypersecretion Syndromes, Somatotropin) OR Somatotropin Hypersecretion Syndromes) OR Syndrome, Somatotropin Hypersecretion) OR Syndromes, Somatotropin Hypersecretion) OR Inappropriate GH Secretion Syndrome) OR Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome) OR adenohipofizy hyperfunction) OR endocrine bone disease) OR "Gigantism"[Mesh]) OR pituitary gigantism) OR gigantism, pituitary) OR gigantism)	<b>421</b>
#30	Search (((((((("Acromegaly"[Mesh]) OR acromegaly) OR acromegal*) OR Somatotropin Hypersecretion Syndrome) OR Hypersecretion Syndrome, Somatotropin) OR Hypersecretion Syndromes, Somatotropin) OR Somatotropin Hypersecretion Syndromes) OR Syndrome, Somatotropin Hypersecretion) OR Syndromes, Somatotropin Hypersecretion) OR Inappropriate GH Secretion Syndrome) OR Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome) OR adenohipofizy hyperfunction) OR endocrine bone disease) OR "Gigantism"[Mesh]) OR pituitary gigantism) OR gigantism, pituitary) OR gigantism)	23990
#28	Search gigantism	1930
#28	Search gigantism, pituitary	1930
#27	Search pituitary gigantism	1930
#26	Search "Gigantism"[Mesh]	1331
#25	Search endocrine bone disease	21138
#24	Search adenohipofizy hyperfunction	54
#23	Search Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome	71
#22	Search Inappropriate GH Secretion Syndrome	16
#20	Search Syndromes, Somatotropin Hypersecretion	214
#19	Search Syndrome, Somatotropin Hypersecretion	195
#18	Search Somatotropin Hypersecretion Syndromes	214
#17	Search Hypersecretion Syndromes, Somatotropin	214
#16	Search Hypersecretion Syndrome, Somatotropin	195
#15	Search Somatotropin Hypersecretion Syndrome	195
#14	Search acromegal*	10343
#13	Search acromegaly	9981
#12	Search "Acromegaly"[Mesh]	8151
#11	Search (((((((pegwisomant) OR "pegwisomant" [Supplementary Concept]) OR somavert) OR B2036-PEG) OR B-2036 PEG) OR b 2036) OR b 2036 peg) OR b2036) OR b2036 peg) OR trovert	522
#10	Search trovert	2
#9	Search b2036 peg	505
#8	Search b2036	25
#7	Search b 2036 peg	501
#6	Search b 2036	9
#5	Search B-2036 PEG	501

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	Search B2036-PEG	505
#3	Search somavert	504
#2	Search pegvisomant	501
#1	Search "pegvisomant" [Supplementary Concept]	346

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 11.07.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	pegvisomant/	1321
#2	pegvisomant.ab,kw,ti.	651
#3	somavert.ab,kw,ti.	33
#4	B2036-PEG.ab,kw,ti.	11
#5	B-2036 PEG.ab,kw,ti.	1
#6	b 2036.ab,kw,ti.	5
#7	b 2036 peg.ab,kw,ti.	1
#8	b2036.ab,kw,ti.	31
#9	b2036 peg.ab,kw,ti.	11
#10	trovert.ab,kw,ti.	2
#11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	1380
#12	acromegaly/	8758
#13	acromegaly.ab,kw,ti.	7397
#14	"acromegal*".ab,kw,ti.	8008
#15	somatotropin hypersecretion syndrome.ab,kw,ti.	0
#16	hypersecretion syndrome, somatotropin.ab,kw,ti.	0
#17	hypersecretion syndromes, somatotropin.ab,kw,ti.	0
#18	somatotropin hypersecretion syndromes.ab,kw,ti.	0
#19	syndrome, somatotropin hypersecretion.ab,kw,ti.	0
#20	syndromes, somatotropin hypersecretion.ab,kw,ti.	0
#21	inappropriate gh secretion syndrome.ab,kw,ti.	0
#22	inappropriate growth hormone secretion syndrome.ab,kw,ti.	0
#23	adenohypophysis hyperfunction.ab,kw,ti.	0
#24	endocrine bone disease.ab,kw,ti.	7
#25	gigantism/	843
#26	gigantism.ab,kw,ti.	961
#27	pituitary gigantism.ab,kw,ti.	85
#28	gigantism, pituitary.ab,kw,ti.	2
#29	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	10771
#30	11 and 29	<b>1028</b>



**Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 11.07.2018 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	pegvisomant	67
#2	somavert	3
#3	B2036-PEG	3
#4	B-2036 PEG	0
#5	b 2036	225
#6	b 2036 peg	3
#7	b2036	4
#8	b2036 peg	3
#9	trovert	0
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	293
#11	MeSH descriptor: [Acromegaly] explode all trees	223
#12	acromegaly	413
#13	acromegal*	424
#14	somatotropin hypersecretion syndrome	0
#15	hypersecretion syndrome, somatotropin	0
#16	hypersecretion syndromes, somatotropin	0
#17	somatotropin hypersecretion syndromes	0
#18	syndrome, somatotropin hypersecretion	0
#19	syndromes, somatotropin hypersecretion	0
#20	inappropriate gh secretion syndrome	7
#21	inappropriate growth hormone secretion syndrome	36
#22	adenohypophysis hyperfunction	0
#23	endocrine bone disease	671
#24	MeSH descriptor: [Gigantism] explode all trees	6
#25	pituitary gigantism	5
#26	gigantism, pituitary	5
#27	gigantism	8
#28	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27	1115
#29	#10 and #28	<b><u>46</u></b>

## 14.4. Diagram selekcji badań

