

Baggrundsnotat for medicinsk behandling af akromegali forårsaget af hypofysetumor

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

| | | |
|------------------|---|--|
| Målgruppe | Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter | |
| Udarbejdet af | Fagudvalget for behandling af akromegali forårsaget af hypofysetumor under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin | |
| Godkendt af RADS | 28. september 2016 | Version: 2.0 Dok.nr: 260475 Offentliggjort: oktober 2016 |

Indholdsfortegnelse

| | |
|--|----|
| 1 Formål | 2 |
| 2 RADS anbefalinger | 2 |
| 3 Forkortelser | 3 |
| 4 Baggrund..... | 3 |
| 5 Lægemidler..... | 4 |
| 6 Metode | 5 |
| 7 Effekt og bivirkninger | 7 |
| 8 Adhærence | 10 |
| 9 Håndtering af lægemidlerne | 10 |
| 10 Værdier og præferencer..... | 11 |
| 11 Konklusion vedr. lægemidlerne | 11 |
| 12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation | 13 |
| 13 Kriterier for igangsætning af behandling | 14 |
| 14 Monitorering af effekt og bivirkninger | 14 |
| 15 Kriterier for skift af behandling | 15 |
| 16 Kriterier for seponering af behandling..... | 15 |
| 17 Algoritme..... | 16 |
| 18 Monitorering af lægemiddelforbruget | 16 |
| 19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet | 16 |
| 20 Referencer | 16 |
| 22 Ændringslog | 19 |
| 23 Bilagsoversigt..... | 19 |
| Bilag 1 – Litteraturløse..... | 20 |
| Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål | 21 |

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommendationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

1. linje:

- Anvend det rekommanderede af de to ligestillede lægemidler lanreotid ATG og octreotid LAR til medicinsk behandlingsnaive patienter med akromegali, som ikke har opnået sygdomskontrol efter transspenoidal operation, eller hvor kirurgi ikke er muligt/ikke ønskes af patienten

2. linje:

- Anvend pegvisomant i *kombination* med lanreotid ATG eller octreotid LAR til patienter som ikke opnår fuld sygdomskontrol ved behandling med lanreotid ATG eller octreotid LAR
- Anvend pegvisomant i *monoterapi* til patienter som ikke tåler behandling med lanreotid ATG eller octreotid LAR eller ikke har haft effekt af lanreotid ATG eller octreotid LAR
- Overvej pegvisomant i monoterapi til patienter hvor den tumorreducerende/-stabiliserende effekt af lanreotid ATG eller octreotid LAR ikke skønnes at have klinisk betydning

3. linje:

- Anvend pasireotid til patienter som ikke opnår behandlingsmålet med de ovenstående behandlingsmuligheder eller som har intolerable bivirkninger til pegvisomant

3 Forkortelser

| | |
|-------|--|
| RADS | Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin |
| GH | væksthormon |
| IGF-1 | insulinlignende vækstfaktor 1 |
| SSA | somatostatinanalog |
| SSTR | somatostatinreceptor |
| HbA1c | hæmoglobin A1c |
| OGTT | oral glucose tolerance test |
| ASAT | aspartat-aminotransferase |
| ALAT | alanin-aminotransferase |
| ULN | upper limit of normal |

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Akromegali er en sjælden endokrinologisk sygdom, der langt overvejende skyldes en overproduktion af væksthormon (GH, growth hormone) fra et GH-secernerende hypofyseadenom. GH stimulerer syntese og sekretion af insulinlignende vækstfaktor (IGF-1, insulin-like growth factor-1) fra leveren, og de øgede koncentrationer af GH og IGF-1 fører til udvikling af de karakteristiske kliniske tegn og symptomer ved akromegali; akral vækst, bløddelshævelse, hovedpine, ledsmerter og svedtendens. Synsfeltdefekter kan optræde ved tumortryk på chiasma opticum. Det er primært hjerte-kar-sygdom, som fører til en øget mortalitet blandt patienter med akromegali(1).

Målet for behandling af akromegali er en normalisering af GH og IGF-1 niveauerne. Den primære behandling er transsphenoidal kirurgi ved intrasellære mikroadenomer (<10 mm), ikke-invasive makroadenomer (>10 mm) eller ved kompressionssymptomer. Ved transsphenoidal operation opnås tilstrækkelig effekt på GH- og IGF-1-niveauerne hos cirka 50 % af patienterne, afhængig af tumorstørrelse(2). Medicinsk behandling anvendes ved vedvarende sygdomsaktivitet efter operation, samt til patienter hvor kirurgi ikke er muligt eller hvis patienten ikke accepterer et kirurgisk indgreb. I udvalgte tilfælde kan medicinsk behandling også anvendes som forbehandling til kirurgi. De medicinske behandlingsmuligheder omfatter somatostatinanaloger (SSA), GH-receptorantagonist og dopaminagonister. Patienterne behandles og følges livslangt. Til patienter, hvor der ikke opnås et tilfredsstillende behandlingsresultat ved kirurgisk og/eller medicinsk behandling kan strålebehandling anvendes.

4.2 Patientgrundlag

Incidensen af akromegali er estimeret til 3,8 nye tilfælde pr. million pr. år i Danmark, og prævalensen er ca. 85 per million (3). Cirka halvdelen helbredes ved hypofysekirurgi og den anden halvdel kræver supplerende medicinsk behandling. RADS anslår, at ca. 10 nye patienter sættes i behandling med SSA per år, og ca. 2-5 nye patienter sættes i behandling med GH-receptorantagonist hvert år.

Denne behandlingsvejledning omfatter ikke allerede velbehandlede patienter med akromegali, men alene patienter, der skal behandles med de omtalte lægemidler for første gang.

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler:

Somatostatinanaloger:

- lanreotid (H01CB03)
- octreotid (G01CB02)
- pasireotid(H01CB05)

GH-receptor-antagonist:

- pegvisomant (H01AX01)

Dopaminagonister:

- bromocriptin (N04BC01)
- cabergolin (G02CB03)

Somatostatinanaloger og dopaminagonister virker på hypofyseniveau ved at nedbringe sekretion af væksthormon.

Pegvisomant er en kompetitiv GH-receptorantagonist, der blokerer effekten af væksthormon, hvorved IGF-1 produktionen hæmmes, mens GH sekretionen ikke supprimeres. Som konsekvens heraf har pegvisomant, i modsætning til SSA, ikke tumorreducerende effekt.

Lanreotid og octreotid er godkendt til behandling af akromegali, hvor plasmakoncentrationen af GH og/eller IGF-1 forbliver abnormt højt efter kirurgi og/eller stråleterapi. I praksis anvendes stråleterapi dog fortrinsvis til patienter, som ikke opnår tilfredsstillende resultat med kirurgi og/eller medicinsk behandling(4,5).

Pasireotid og pegvisomant er begge godkendt til behandling af patienter, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved behandling med lanreotid eller octreotid. Pegvisomant kan desuden anvendes til patienter, som ikke tolererer behandling med en somatostatinanalog (SSA)(6,7).

I dette baggrundsnotat vurderes lægemidlernes effekt og bivirkninger udelukkende for de patientpopulationer de er godkendt til.

For dopaminagonisterne er kun bromocriptin indiceret til akromegali jf. lægemidlernes produktresumé(8,9). Cabergolin evalueres dog på lige fod med bromocriptin, idet det er RADS' vurdering, at cabergolin er den hyppigst anvendte dopaminagonist til behandling af akromegali i Danmark.

Behandling med somatostatinanaloger er forbundet med en risiko for udvikling af diabetes, grundet binding til forskellige typer af somatostatinreceptorer (SSTR). Lanreotid og octreotid har sammenlignelig farmakodynamisk effekt, begge med høj bindingsaffinitet til somatostatinreceptortype SSTR2, som findes i gastrointestinalkanalen, pancreas og hypofysen, og moderat affinitet til SSTR5, som medierer insulin sekretion fra beta-cellerne i pancreas (10,11).

Pasireotid bindes aktivt til fire af de fem SSTR typer (SSTR1, 2, 3 og SSTR5). Sammenlignet med octreotid har pasireotid en 2,5 gange lavere bindings affinitet til SSTR2, men en 30-, 5-

og 40-fold højere affinitet til SSTR1, SSTR3 og SSTR5. Den kraftigere affinitet til SSTR5, sammenlignet med lanreotid og octreotid, øger - via hæmning af insulinsekretionen - risikoen for hyperglykæmi(12).

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

I dette baggrundsnotat forstås 1. linjebehandling som behandling af patienter med vedvarende forhøjet IGF-1- og GH-niveauer efter transsphenoidal operation samt patienter for hvem operation ikke er en mulighed. 2. linje behandling refererer således til behandling af patienter, som ikke opnår behandlingsmålet i 1. linje og 3. linje behandling til patienter, som ikke opnår behandlingsmålet efter 2. linje behandling.

6.1.1. Klinisk spørgsmål 1

Hvilken behandling bør anvendes som 1. linje medicinsk behandling mod akromegali?

Population

- Patienter med vedvarende forhøjet IGF-1- og GH-niveauer efter transsphenoidal operation samt patienter for hvem operation ikke er en mulighed.

Interventioner

- lanreotid ATG
- octreotid LAR
- bromocriptin
- cabergolin

Komparatorer

- Komparator er for hver behandling de øvrige interventioner

Kritiske og vigtige effekt-/bivirkningsmål

Kritiske:

- Normalisering af hormonniveauer (IGF-1 og GH)
- Reduktion af tumorstørrelse/stagnation af tumorvækst
- Udvikling af diabetes/hyperglykæmi

Vigtige:

- Frafald af patienter i studier pga. bivirkninger

Forhøjede GH- og IGF-1-værdier er associeret med øget morbiditet og mortalitet for patienter med akromegali (1,13–17). Normaliseringen af disse hormonniveauer er central i behandlingen og betragtes derfor som et kritisk effektmål for vurderingen af et præparat til behandling af akromegali(13). RADS anerkender, at valget af assays til bestemmelse af GH- og IGF-1-niveauer kan være afgørende for en given cut-off-grænse (18,19).

Reduktion af tumor/stagnation af tumorvækst er ofte af afgørende betydning for sikring af normal synsfunktion. Samtidigt vil tumorreduktion mindske behovet for yderligere kirurgi eller strålebehandling (14). Reduktion af tumorstørrelse er derfor valgt som kritisk effektmål.

Behandling med somatostatinanaloger udgør en risiko for udvikling af diabetes/hyperglykæmi, grundet lægemidternes affinitet til SSTR-typerne (se afsnit 5, Lægemidler). Diabetes/hyperglykæmi, betragtes som et kritisk bivirkningsmål, pga. den øgede morbiditet og mortalitet forbundet hermed(20).

Frafald af patienter i studier pga. bivirkninger betragtes som et samlet udtryk for tyngden af bivirkninger ved behandling med lægemidlerne og er et vigtigt bivirkningsmål.

6.1.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken medicinsk behandling bør anvendes til patienter med utilstrækkelig effekt og/eller uacceptable bivirkninger ved 1. linjebehandling?

Population

- Patienter med utilstrækkeligt respons eller uacceptable bivirkninger ved behandling med lanreotid, octreotid, bromocriptin eller cabergolin

Interventioner

- Pegvisomant + lanreotid/octreotid
- Pegvisomant
- Pasireotid

Komparatorer

- Komparator er for hver behandling de øvrige interventioner

Kritiske og vigtige effekt-/bivirkningsmål

Kritiske:

- Normalisering af hormonniveauer (IGF-1 og GH, for interventioner hvor pegvisomant indgår vurderes kun IGF-1)
- Reduktion af tumorstørrelse/stagnation af tumorvækst
- Udvikling af diabetes/hyperglykæmi

Vigtige:

- Frafald af patienter i studier pga. bivirkninger

For forklaring af de valgte effekt-/bivirkningsmål, se afsnit 6.1.1.

6.2 Litteratursøgning og -udvælgelse

Der er søgt i PubMed pr. 01.03.2016 med søgningen: *acromegaly AND (pegvisomant OR growth hormone receptor antagonist OR octreotide OR lanreotide OR pasireotide OR somatostatin analogue OR cabergoline OR bromocriptine OR dopamine agonist) AND human AND (randomized controlled trial OR metaanalysis)*.

Randomiserede kontrollerede studier som belyser ovennævnte patienter, interventioner og effekt-/bivirkningsmål blev identificeret ved gennemgang af titel og abstract, efterfulgt af gennemlæsning af fuld tekst. Herved fandtes i alt 103 artikler, hvoraf 11 randomiserede kontrollerede studier indgår i vurderingen af effekt og bivirkninger for lægemidlerne. For litteraturselektionsdiagram, se bilag 1.

RADS vurderer at udvikling i tumorstørrelse over tid har særskilt relevans ved behandling med pegvisomant, både i monoterapi og i kombination med somatostatinaloget. Langtidsdata for tumorstørrelse og effekt er dog ikke til rådighed fra randomiserede, kontrollerede studier, hvorfor der suppleres med data fra to ikke-randomiserede og ukontrollerede studier.

Søgning i Cochrane Library var begrænset til reviews og meta-analyser. Der blev søgt på søgetermen "acromegaly" begrænset til titel, abstract og keywords. Ved søgningen fandtes 12 reviews og meta-analyser.

Metaanalyser identificeret ved litteratursøgningen (både PubMed og Cochrane) var hovedsageligt baseret på ikke-randomiserede og ukontrollerede studier. De er derfor fravalgt som udgangspunkt for evaluering af behandlingen.

7 Effekt og bivirkninger

1. linje medicinsk behandling

I følgende afsnit præsenteres resultater fra tre studier, som sammenligner effekten af behandling med lanreotid og octreotid, samt ét studie som sammenligner effekten af octreotid og bromocriptin. For effektdata fra placebokontrollerede studier (21–24), se bilag 2.

Normalisering af GH og IGF-1

Effekten af lanreotid og octreotid er sammenlignet i tre prospektive, randomiserede studier (25–27).

I studiet af Amato et al. (2002), blev 20 patienter randomiseret til behandling med enten lanreotid eller octreotid og fulgt i 24 måneder. Effekten af lægemidlerne blev evalueret efter 12 (T12) og 24 (T24) måneder, og der fandtes ingen statistisk signifikant forskel i andelen af patienter som opnåede biokemisk kontrol af GH (T12: 33,3 % vs. 37,5 % ($p>0,05$) T24: 58,3 % vs. 50,0 % ($p>0,05$)), IGF-1 (T12: 50 % vs. 37,5 % ($p>0,05$) T24: 66,7 % vs. 50,0 % ($p>0,05$)) eller både GH og IGF-1 (T12: 33,5 % vs. 25,0 % ($p>0,05$) T24: 41,0 % vs. 37,5 % ($p>0,05$)) på hhv. lanreotid og octreotid (26).

Studiet af Andries et al. (2008) er et overkrydsningsstudie, hvor 10 patienter blev behandlet i 6 måneder med det ene lægemiddel, hvorefter de blev skiftet direkte til det andet lægemiddel. I studiet fandtes ingen statistisk signifikant forskel i andelen af patienter som opnåede biokemisk kontrol af GH (50 % på lanreotid, 50 % på octreotid ($p>0,05$)), IGF-1 (60 % på lanreotid, 50 % på octreotid ($p>0,05$)), samt normalisering af både GH og IGF-1 (50 % på lanreotid, 40 % på octreotid)(27).

Tutuncu et al. (2012) randomiserede 68 patienter til behandling med enten lanreotid eller octreotid i 18 måneder. Heller ikke her fandtes nogen statistisk signifikant forskel på effekten af lanreotid og octreotid på GH (78,1 % vs. 66,7 %, $p>0,05$), IGF-1 (78,1 % vs. 66,7 %, $p>0,05$) eller både GH og IGF-1 (78,1 % vs. 63,9 %, $p>0,05$)(25).

Ved litteratursøgningen fandtes kun ét studie inkluderende dopaminagonister. Halse et al. (1990) randomiserede 26 patienter til enten 300 µg octreotid s.c. dagligt (fordelt på 3 doser) eller 22,5 mg bromocriptin p.o. dagligt. For begge behandlinger blev dosis optitreret i løbet af de første 28 dage og derefter vedligeholdt til dag 56. Effekten blev evalueret efter 14, 28 og 56 dages behandling, samt 14 dage efter sidste dosis. Normalisering af GH blev observeret hos 36,4 % og 18,2 % af patienterne på hhv. octreotid og bromocriptin mens 72,7 % af patienterne på octreotid og 36,4 % af patienterne på bromocriptin opnåede normalisering af IGF-1 på ét af evalueringstidspunkterne (p -værdier ikke angivet)(28).

Reduktion af tumorstørrelse/stagnation af tumorvækst

Lanreotid og octreotids effekt på udviklingen i tumorstørrelse er sammenlignet i to randomiserede studier(25,26).

Amato et al. (2002) fandt ensartet gennemsnitlig reduktion i tumorstørrelse, for patienter behandlet med lanreotid vs. octreotid efter 12 og 24 måneders behandling (T12: 26,5 % vs. 31,1 % ($p>0,05$), T24: 30,0 % vs. 34,8 % ($p>0,05$))(26).

Tutuncu et al. (2012) fandt en statistisk signifikant gennemsnitlig reduktion i tumorstørrelse, som ikke var signifikant forskellig mellem lanreotid- og octreotid-grupperne (28,5 % vs. 34,9 %, $p=0,166$)(25).

Udvikling af diabetes/hyperglykæmi

Påvirkningen af glukosetolerancen er belyst i ét sammenligningsstudie mellem lanreotid og octreotid(27), samt ét sammenligningsstudie mellem octreotid og bromocriptin(28).

Andries et al. (2008) rapporterede at glukosetolerancen ikke var signifikant ændret ved behandling med lanreotid eller octreotid (data ikke vist i artiklen)(27).

Halse et al (1990) rapporterede øget forekomst af diabetes mellitus (fra 3 til 7 patienter) og glukoseintolerans (fra 1 til 4 patienter) ved behandling med octreotid ($n=13$). For bromocriptin-gruppen reduceredes antallet af patienter med diabetes fra 4 til 3 ($n=13$), mens antallet med glukoseintolerans var uændret (1 patient)(28).

Frafald af patienter i studier pga. bivirkninger

Ingen af de ovennævnte studier rapporterer om frafaldne patienter pga. bivirkninger.

Delkonklusion vedr. effekt og bivirkninger

Der er ikke fundet statistisk signifikante forskelle på lanreotid og octreotid på de kritiske effektmål i de tre fundne sammenligningsstudier.

Data på effekt og bivirkninger ved behandling med dopaminagonister er sparsomme, idet kun et enkelt studie blev fundet. RADS vurderer at succesraten ved behandling med bromocriptin synes underlegen sammenlignet med octreotid. Herudover er der for dopaminagonisterne ingen data vedrørende tumorstørrelse, og der foreligger ingen langtidsdata omkring effekt og bivirkninger.

2. linje

I følgende afsnit præsenteres resultater på de kritiske og vigtige effekt-/bivirkningsmål for medicinsk 2. linjebehandling. Der blev fundet ét randomiseret studie som undersøgte effekten af behandling med pegvisomant i mono vs. kombinationsterapi med pegvisomant + octreotid,

samt ét randomiseret studie, hvor pasireotid vs. octreotid blev undersøgt. Desuden præsenteres data fra to ikke-randomiserede observationelle studier, som belyser langtidseffekten af pegvisomant på tumorstørrelse.

Da der ikke foreligger studier, som sammenligner effekten af pasireotid med pegvisomant direkte, beror evalueringen af disse lægemidlers indbyrdes placering i behandlingen på en indirekte sammenligning, baseret på disse to studier. Der blev fundet ét studie som sammenligner pegvisomant med placebo(29). Data for dette er præsenteret i bilag 2.

Normalisering af GH og IGF-1

Trainer et al. (2009) har undersøgt effekten af pegvisomant i monoterapi (10 mg/dag initialt med mulighed for optitrering) vs. kombination af pegvisomant (10 mg/dag initialt med mulighed for optitrering) + octreotid (sandostatin LAR 30 mg/4 uge) hos 51 patienter som ikke opnåede biokemisk kontrol ved behandling med octreotid alene. Studiet viste ingen statistisk signifikant forskel i andelen af patienter som opnåede biokemisk kontrol af IGF-1 (56 % på pegvisomant monoterapi, 62 % på pegvisomant + octreotid, $p > 0,05$)(30). Ved forsøgets afslutning var pegvisomantdosens signifikant lavere ved kombinationsbehandling vs. monoterapi (15 mg/dag vs. 20 mg/dag). Effekten på GH er ikke undersøgt, idet pegvisomant i modsætning til somatostatinanalogerne, ikke virker via reduktion af GH.

Effekten af pasireotid hos patienter som ikke har opnået kontrol ved behandling med lanreotid eller octreotid, er undersøgt i ét kontrolleret studie af Gadelha et al (2014). 198 patienter blev randomiseret til enten 40 eller 60 mg pasireotid hver 4. uge, eller til at fortsætte på den dosis lanreotid eller octreotid (lan/oct) som de fik før studiet (aktiv kontrol). Studiet viste, efter 24 uger, at behandling med pasireotid var forbundet med en statistisk signifikant stigning i andelen af patienter som opnåede biokemisk kontrol af GH (pasi_{40mg}: 35 %, pasi_{60 mg}: 43 %, og aktiv kontrol: 13 %, $p < 0,05$), IGF-1 (pasi_{40mg}: 25 %, pasi_{60 mg}: 26 %, og aktiv kontrol: 0 %, $p < 0,05$) og både GH og IGF-1 (pasi_{40mg}: 15 %, pasi_{60 mg}: 20 %, og aktiv kontrol: 0 %, $p < 0,05$) (31).

Reduktion af tumorstørrelse/stagnation af tumorvækst

Trainer et al. (2009) fandt øget tumorvolumen (> 20 %) hos 1/25 patienter behandlet med pegvisomant i monoterapi og 1/26 patienter behandlet med octreotid i kombination med pegvisomant efter 40 ugers behandling(30).

Et safety surveillance studie (ACROSTUDY) inkluderede 1.288 patienter behandlet med pegvisomant i en median periode på 3,7 år. Ved radiologiske undersøgelser af 936 patienter behandlet med pegvisomant, fandtes øget tumorstørrelse (> 20 %) hos 7,2 %, mens reduktion af tumorstørrelse sås hos 12,6 %(32).

Neggens et al (2014) har i et observationelt studie undersøgt 141 patienter i kombinationsbehandling med pegvisomant + lanreotid eller octreotid i maksimal dosering. Median opfølgningstid var 4,9 år. Ca. 90 % af IGF-1 målinger var inden for normalområdet, med en gennemsnitlig ugentlig dosis af pegvisomant på 80 mg. Doser op til 80 mg blev administreret én gang pr. uge, højere doser blev splittet i to eller flere ugentlige injektioner. Tumorreduktion (> 20 %) blev observeret hos 17 %, mens kun en patient oplevede vækst af tumor og behov for ny kirurgi. Forbigående forhøjelse af leverenzymen relateret til kombinationsbehandlingen observeredes hos 13,5 % af patienterne(33).

Gadelha et al (2014) fandt tumorreduktion (> 25 %) hos 19/130 patienter som skiftede fra lanreotid eller octreotid til pasireotid, sammenlignet med 1/68 patienter, som var i fortsat behandling med lanreotid eller octreotid(31).

Udvikling af diabetes/hyperglykæmi

Ved sammenligning af pegvisomant i monoterapi vs. kombinationsbehandling med octreotid (behandlingsvarighed 40 måneder), fandt Trainer et al (2009) en signifikant reduktion i fastende blodsukker ved behandling med pegvisomant alene (-0,8 mmol/l) mens der ikke var signifikante ændringer under kombinationsbehandling. Reduktion i hæmoglobin A1C (HbA1c) sås ligeledes ved pegvisomant i monoterapi, men ikke ved kombinationsbehandling (-0,40 % vs. -0,13 %) (30).

I studiet af Gadelha et al (2014), var behandling med pasireotid forbundet med markant større forekomst af hændelser relateret til glukosemetabolisme end behandling med aktiv kontrol (lanreotid/octreotid) (pasi_{40mg}: 66,7 %, pasi_{60 mg}: 61,3 %, aktiv kontrol: 30,3 %). Hyperglykæmi og diabetes gav ikke anledning til at patienterne frafaldt studiet, men patienterne blev om nødvendigt sat i behandling med antidiabetika. 40 % af patienterne i behandling med pasireotid startede antidiabetisk medicin. Til trods herfor observeredes en stigning i HbA1c: pasi_{40mg}: 6,0 % ved baseline vs. 6,6 % efter 24 uger, pasi_{60 mg}: 6,0 % ved baseline vs. 6,8 % efter 24 uger. I aktiv kontrolgruppen var hæmoglobin A1c uændret 6,0 % gennem hele undersøgelsen (31).

Frafald af patienter i studier pga. bivirkninger

I studiet af Trainer et al (2009) frafaldt 4/25 patienter på pegvisomant i monoterapi og 4/26 patienter på pegvisomant i kombination med octreotid (30).

Gadelha et al (2014) rapporterede at 6/130 patienter behandlet med pasireotid og 0/68 patienter behandlet med lanreotid eller octreotid frafaldt pga. bivirkninger(31).

Delkonklusion vedr. effekt og bivirkninger

Der er ikke fundet nogen statistisk signifikant forskel på behandling med pegvisomant i monoterapi sammenlignet med kombinationsbehandling med lanreotid eller octreotid. Skift til-/tillæg af pegvisomant efter 1. linje behandling, ser ud til at medføre en større stigning i andelen af patienter som opnår behandlingsmålet end skift til pasireotid.

Pegvisomant reducerer, i modsætning til pasireotid, ikke tumorstørrelsen, men synes ikke at medføre tumorvækst *per se*.

Behandling med pasireotid er forbundet med en markant øget risiko for bivirkninger relateret til nedsat glukosetolerance.

8 Adhærence

RADS vurderer, at adhærence til de nævnte lægemidler generelt er høj, idet lægemidlerne hovedsageligt administreres på hospital eller hos praktiserende læge. Der er således ingen adhærencemæssige hensyn, der taler imod ligestilling.

9 Håndtering af lægemidlerne

Octreotid LAR findes som pulver til injektionsvæske, og skal tilberedes inden lægemidlet kan administreres. Lanreotid ATG findes som injektionsvæske i sprøjte, klar til brug. I den sammenhæng er der flere trin som sundhedspersonalet skal igennem ved anvendelsen af octreotid. Octreotid LAR administreres intramuskulært og lanreotid ATG administreres subcutant (4,5).

Pasireotid findes i pakninger med pulver og solvens, som skal tilberedes inden administration. Pasireotid administreres intramuskulært (7).

Pegvisomant findes i pakninger med pulver og solvens, som skal tilberedes inden administration. Pegvisomant administreres subcutant (6).

Bromocriptin og cabergolin findes som tabletter, som indtages peroralt i forbindelse med et måltid (8,9).

10 Værdier og præferencer

I forhold til ligestilling af somatostatinanalogerne finder RADS det afgørende, at der er ensartet dokumenteret effekt på de valgte kritiske effekt-/bivirkningsmål.

Patientforeningen Hypofyse Netværket er blevet kontaktet mht. deres værdier og præferencer ift. behandlingsvalg, men har ikke reageret på henvendelsen.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

11.1 Konklusion vedr. 1. linje behandling

Anvend lanreotid ATG eller octreotid LAR til patienter med vedvarende forhøjet IGF-1- og GH-niveauer efter transsphenoidal operation, samt patienter for hvem operation ikke er en mulighed eller ikke ønskes.

Der er ikke fundet statistisk signifikante forskelle på lanreotid og octreotid på de kritiske effektmål i de fundne studier. Da ingen af de øvrige parametre (adhærence, håndtering af lægemidlerne og værdier og præferencer) vurderes at have afgørende indflydelse på placeringen af lægemidlerne i behandlingen, ligestiller RADS lanreotid ATG og octreotid LAR som medicinsk 1. linje behandling til patienter med akromegali.

Hvad angår dopaminagonister, er data på effekt og bivirkninger særdeles sparsomme og der foreligger ingen langtidsdata. Succesraten ved korttidsbehandling med bromocriptin synes underlegen sammenlignet med octreotid.

Samlet set er effekten af dopaminagonistbehandling ved akromegali fortsat uafklaret og RADS anbefaler derfor, at dopaminagonister ikke rutinemæssigt anvendes. Det er RADS vurdering at ovenstående er i overensstemmelse med den daglige praksis i Danmark. Hos enkelte patienter med akromegali ses samtidig produktion af prolaktin fra tumor. For disse få patienter kan dopaminagonister overvejes grundet lægemidlernes prolaktinhæmmende effekt (8,9,34).

| | |
|--|---|
| | Patienter med vedvarende forhøjet IGF-1- og GH-niveauer efter transsphenoidal operation samt patienter for hvem operation ikke er en mulighed eller ikke ønskes |
| Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen (Stærk anbefaling for) | lanreotid ATG s.c. octreotid LAR i.m. |
| Overvej (Svag anbefaling for) | |
| Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod) | bromocriptin cabergolin |
| Anvend ikke (Stærk anbefaling imod) | |

11.2 Konklusion vedr. 2. og 3. linje behandling

Tillæg pegvisomant til behandling med lanreotid ATG eller octreotid LAR til patienter, som ikke opnår fuld biokemisk kontrol ved behandling med lanreotid eller octreotid alene. Tillæg af pegvisomant er forbundet med biokemisk kontrol hos cirka 60 %, sammenlignet med cirka 20 % behandlet med pasireotid. Ydermere synes pasireotid at have en mere ugunstig bivirkningsprofil, primært relateret til høj risiko for udvikling af hyperglykæmi og diabetes. Der synes ikke at være nogen signifikant forskel på effekten af behandling med pegvisomant i monoterapi vs. kombinationsbehandling med lanreotid eller octreotid. Pegvisomant i monoterapi synes ikke forbundet med tumorvækst *per se*. Alligevel lægger RADS vægt på muligheden for at bibeholde den tumorreducerende/stabiliserende og GH-sænkende effekt af somatostatinanalog i behandlingen. Ved kombinationsbehandling sammenlignet med monoterapi er det muligt at reducere dosis og administrationsfrekvens af pegvisomant. For patienter som ikke tåler eller som ikke har haft effekt af lanreotid eller octreotid anvendes pegvisomant i monoterapi.

RADS vurderer at pasireotid kan forsøges til patienter som ikke opnår biokemisk kontrol ved nogle af de ovennævnte behandlingsmuligheder. Herudover kan behandlingsforsøg med pasireotid være indiceret i særlige tilfælde, f.eks. ved manglende tumor kontrol.

| | Patienter med utilstrækkeligt respons ved behandling med lanreotid eller octreotid |
|---|--|
| Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for) | Pegvisomant i tillæg til eksisterende behandling med lanreotid eller octreotid |
| Overvej (Svag anbefaling for) | Pegvisomant som monoterapi |
| Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod) | Pasireotid |
| Anvend ikke (Stærk anbefaling imod) | |

| | Patienter med uacceptable bivirkninger ved behandling med lanreotid eller octreotid |
|---|---|
| Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for) | Pegvisomant som monoterapi |
| Overvej (Svag anbefaling for) | |
| Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod) | |
| Anvend ikke (Stærk anbefaling imod) | |

| | |
|---|--|
| | Patienter med utilstrækkeligt respons ved 2. linje behandling eller intolerable bivirkninger til pegvisomant |
| Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for) | Pasireotid |
| Overvej (Svag anbefaling for) | |
| Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod) | |
| Anvend ikke (Stærk anbefaling imod) | |

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Langtidsvirkende somatostatinanaloger administreres hver 28. dag. For lanreotid ATG er der mulighed for at forlænge dosisintervallet op til 56 dage, men denne mulighed benyttes sjældent. Opjusteringer af dosis finder sted på baggrund af mangelfuld effekt, og nedjusteringer finder sted efter længerevarende opnåelse af behandlingsmålet. I det første behandlingsår er kun førstnævnte reelt sandsynligt. Steady state indtræder efter ca. 4 måneder, hvorfor dosisjusteringer tidligst kan finde sted efter 4 måneder på en given dosis.

Grundlaget for sammenligningen af prisen på de to lægemidler er den forventede vedligeholdelsesdosis, dvs. den dosis som er tilstrækkelig for at patienten forbliver inden for behandlingsmålet. RADS estimerer at cirka 15 % af patienterne vil kunne nå behandlingsmålet med den laveste dosis af lanreotid ATG (60 mg) eller octreotid LAR (10 mg), mens 20 % vil blive optitreret til en højere dosis for at nå behandlingsmålet (hhv. 90 mg lanreotid ATG og 20 mg octreotid LAR). De resterende 65 % vil have behov for den maksimale dosis af lanreotid ATG (120 mg) eller octreotid LAR (30 mg) (for en del af disse patienter vil behandlingen blive suppleret med pegvisomant for at nå behandlingsmålet). Når den samlede pris for hvert lægemiddel skal beregnes, vægtes laveste dosis dermed med 15 %, mellemste dosis med 20 % og højeste dosis med 65 %.

| Vedligeholdelsesdosis | Forventet andel patienter |
|-----------------------|---------------------------|
| Lanreotid ATG 60 mg | 15 % |
| Octreotid LAR 10 mg | |
| Lanreotid ATG 90 mg | 20 % |
| Octreotid LAR 20 mg | |
| Lanreotid ATG 120 mg | 65 % |
| Octreotid LAR 30 mg | |

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Følgende patientgrupper skal behandles medicinsk med langtidsvirkende lanreotid eller octreotid:

- Ikke-optimalt behandlet efter neurokirurgi
- Tumor ikke kirurgisk tilgængelig
- Kontraindikation for neurokirurgi
- Patienten ønsker ikke neurokirurgisk behandling

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Monitorering af effekt

- Patienter betragtes som optimalt behandlet ved(24,35)
- Normalisering af IGF-1 (< 2SD ud fra køns- og alderskorrigeret normalområde) og
- GH nadir under OGTT < 0,4 µg/l eller basal GH < 1 µg/l

Ved diskordant respons anlægges et individuelt skøn (36).
Under pegvisomantbehandling vurderes udelukkende IGF-1.

Steady state for SSA indtræder efter ca. 4 måneder, hvorfor dosisjusteringer tidligst kan finde sted efter 4 måneder på en given dosis. Der stiles imod behandlingsmålene, og dosis justeres trinvist med henblik herpå. For octreotid LAR justeres i trin á 10 mg, for lanreotid ATG justeres i trin á 30 mg. Langtidsvirkende somatostatinanaloger administreres hver 28. dag.

Steady state for pegvisomant indtræder efter ca. 15-30 dage, hvorfor dosisjusteringer tidligst kan finde sted efter ca. 1 måned på en given dosis. I praksis dosisjusteres efter 2-3 måneders behandling. Dosis justeres i trin á 5 mg.

Reducering af dosis overvejes ved:

- Bivirkninger
- Normalisering af biokemi

Øgning af dosis overvejes ved:

- Uopnået behandlingsmål

Monitorering af bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger (kvalme, diarre, flatulens) ses hos op til 50 % i de første dage af behandling med lanreotid og octreotid. Bivirkningerne er dosisafhængige og aftager sædvanligvis i løbet af 1-2 uger(37). Smerter og noduli ved injektionsstedet ses hyppigt ved både lanreotid og octreotid(27).

SSA øger risikoen for galdesten og det anbefales at der udføres ultralydsundersøgelse ved behandlingsstart og herefter med 6-12 måneders interval. Tilstedeværelse af galdesten er ikke en kontraindikation for SSA behandling.

Leverfunktionen skal monitoreres ved behandling med både SSA og pegvisomant. I surveillancestudiet sås leverpåvirkning (ASAT/ALAT > x 3 ULN) hos 2,5 % ved behandling med pegvisomant(38). Leversvigt blev ikke observeret. Leverpåvirkningen ved pegvisomantbehandling er dosisafhængig og oftest asymptomatisk og forbigående. Patienter i kombinationsbehandling synes at have en større risiko for forbigående leverpåvirkning (33). Herudover synes bivirkningsfrekvensen at være uafhængig af om pegvisomant anvendes som monoterapi eller i kombination med SSA(30).

Ved pasireotidbehandling skal blodsukker vurderes ugentligt de første 2-3 måneder af behandlingen, herefter mindre intensivt såfremt der er normal glukosemetabolisme.

15 Kriterier for skift af behandling

Skift fra et lægemiddel til et andet bør overvejes i følgende situationer:

Fra et SSA til et andet SSA:

- Lokale indstiksgener

Fra SSA til kombinationsbehandling med SSA og pegvisomant:

- Uopnået behandlingsmål efter dosisjustering af SSA

Fra SSA til pegvisomant i monoterapi:

- Intolerable bivirkninger til SSA eller ingen effekt af SSA

Fra: kombinationsbehandling med pegvisomant og lanreotid eller octreotid til pasireotid:

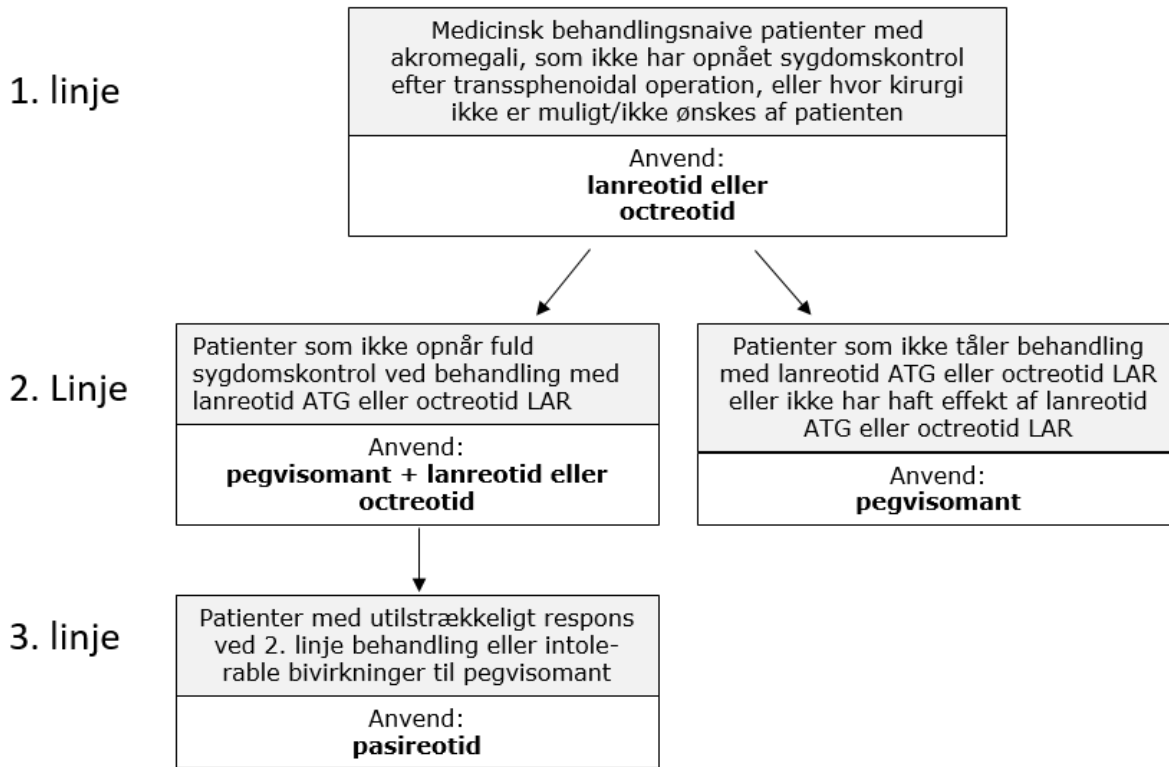
- Uopnået behandlingsmål efter dosisjustering af både lanreotid/octreotid og pegvisomant
- Intolerable bivirkninger til pegvisomant

16 Kriterier for seponering af behandling

- Intolerable bivirkninger til SSA
- Intolerable bivirkninger til GH-receptorantagonist

17 Algoritme

Følgende algoritme illustrerer de anbefalede behandlingsmuligheder.



18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Der vil blive foretaget kvartalsvise opfølgninger af forbruget af de nævnte lægemidler fordelt på regioner.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS anbefaler, at der sker en ny vurdering, når der er indtrådt ændringer, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet. Ny vurdering skal dog foretages senest 3 år efter offentliggørelse af dette baggrundsnotat.

20 Referencer

1. Holdaway IM. Treatment of acromegaly. Horm Res. Switzerland; 2004;62 Suppl 3:79–92.
2. Swearingen B, Fred G, Barker I, Katznelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-Term Mortality after Transsfenoidal Surgery and Adjunctive Therapy for Acromegaly¹. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Endocrine Society; 2011.
3. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, et al.

- Acromegaly incidence, prevalence, complications, and long-term prognosis: A nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2016 Jun 8;
4. Sundhedsstyrelsen. Produktresumé for Sandostatin LAR. 2015;
 5. Sundhedsstyrelsen. Produktresumé for Ipstyl Autogel. 2015;
 6. EMA. Produktresumé for Somavert. 2009.
 7. EMA. Produktresumé for Signifor. 2015;
 8. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Parlodel. 2016;
 9. Sundhedsstyrelsen. Produktresumé for Dostinex. 2014;
 10. Cives M, Kunz PL, Morse B, Coppola D, Schell MJ, Campos T, et al. Phase II clinical trial of pasireotide long-acting repeatable in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Feb 1;22(1):1-9.
 11. Wolin EM. The expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors. *Gastrointest Cancer Res. International Society of Gastrointestinal Oncology*; 2012 Sep;5(5):161-8.
 12. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, Burke P, Ligueros-Saylan M, Mudaliar S. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab. United States: Endocrine Society Chevy Chase, MD*; 2013 Aug 3;98(8):3446-53.
 13. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab. Endocrine Society*; 2004 Apr 14;89(4):1613-7.
 14. Ayuk J, Sheppard MC. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord*. 2008 Mar;9(1):33-9.
 15. Ayuk J. Does pituitary radiotherapy increase the risk of stroke and, if so, what preventative actions should be taken? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Mar;76(3):328-31.
 16. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev. Endocrine Society*; 2010 Jun 28;31(3):301-42.
 17. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab. Endocrine Society*; 2008 Jan 14;93(1):61-7.
 18. Andersen M, Petersen PH, Blaabjerg O, Hangaard J, Hagen C. Evaluation of growth hormone assays using ratio plots. *Clin Chem*. 1998 May 1;44(5):1032-8.
 19. Frystyk J, Freda P, Clemmons DR. The current status of IGF-I assays--a 2009 update. *Growth Horm IGF Res. Scotland*; 2010 Feb;20(1):8-18.
 20. Fuller J, Stevens L, Wang S-L. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(S2):S54-64.
 21. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Newman C, Klibanski A, et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann Intern Med. UNITED STATES: American College of Physicians*; 1992 Nov 1;117(9):711.
 22. Fredstorp L, Harris A, Haas G, Werner S. Short term treatment of acromegaly with the somatostatin analog octreotide: the first double-blind randomized placebo-controlled study on its effects. *J Clin Endocrinol Metab. UNITED STATES: The Endocrine Society*; 1990 Nov 1;71(5):1189-94.
 23. Hansen TB, Gram J, Bjerre P, Hagen C, Bollerslev J. Body composition in active acromegaly during treatment with octreotide: a double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Clin Endocrinol (Oxf). ENGLAND*; 1994 Sep;41(3):323-9.
 24. Melmed S, Cook D, Schopohl J, Goth MI, Lam KSL, Marek J. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary. United States*; 2010;13(1):18-28.

25. Tutuncu Y, Berker D, Isik S, Ozuguz U, Akbaba G, Kucukler FK, et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary*. United States; 2012 Sep;15(3):398–404.
26. Amato G, Mazziotti G, Rotondi M, Iorio S, Doga M, Sorvillo F, et al. Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. England; 2002 Jan;56(1):65–71.
27. Andries M, Glinborg D, Kvistborg A, Hagen C, Andersen M. A 12-month randomized crossover study on the effects of lanreotide Autogel and octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. England; 2008 Mar;68(3):473–80.
28. Halse J, Harris AG, Kvistborg A, Kjartansson O, Hanssen E, Smiseth O, et al. A randomized study of SMS 201-995 versus bromocriptine treatment in acromegaly: clinical and biochemical effects. *J Clin Endocrinol Metab*. UNITED STATES: The Endocrine Society; 1990 May 1;70(5):1254–61.
29. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med*. UNITED STATES; 2000 Apr;342(16):1171–7.
30. Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. England; 2009 Oct;71(4):549–57.
31. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *lancet Diabetes Endocrinol*. England; 2014 Nov;2(11):875–84.
32. van der Lely AJ, Biller BMK, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab*. United States; 2012 May;97(5):1589–97.
33. Neggers SJCMM, Franck SE, de Rooij FWM, Dallenga AHG, Poublon RML, Feelders RA, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. United States; 2014 Oct;99(10):3644–52.
34. Wang M, Mou C, Jiang M, Han L, Fan S, Huan C, et al. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases. *Eur J Endocrinol*. 2012 May 1;166(5):797–802.
35. Katznelson L, Atkinson J, Cook D, Ezzat S, Hamrahian A, Miller K. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly-2011 Update. *Endocr Pract*. American Association of Clinical Endocrinologists; 2011 Jul 15;17(Supplement 4):1–44.
36. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013 Sep;16(3):294–302.
37. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs*, 15th edition. 2006.
38. Van Der Lely AJ, Biller BMK, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: Comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab*. United States; 2012 May;97(5):1589–97.

21 Fagudvalgets sammensætning

| | |
|----------------------------|---|
| Fagudvalgets sammensætning | <p>Formand Mikkel Andreassen, Ph.d., overlæge, Dansk Endokrinologisk Selskab – LVS</p> <p>Eigil Husted Nielsen, Ph.d., læge Region Nordjylland</p> <p>Per Løgstrup Poulsen, dr. med., Ph.d, lektor, overlæge Region Midtjylland</p> <p>Henning Friis Juhl, dr. med, overlæge, funktionschef Region Syddanmark</p> <p>Tommy Lyager Storm, Specialeansvarlig overlæge Region Sjælland</p> <p>Åse Krogh Rasmussen, dr. med, overlæge, klinikchef Region Hovedstaden</p> <p>Annette Friberg, farmaceut, områdechef, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Torben Laursen, dr.med., Ph.d., lektor, overlæge Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> |
|----------------------------|---|

22 Ændringslog

| Version | Dato | Ændring |
|---------|------|--|
| 2.0 | | Evidensgennemgang samt argumenter for anbefaling er revurderet Nyt sammenligningsgrundlag Pasireotid er indplaceret i behandlingen |

23 Bilagsoversigt

Bilag 1: Litteraturflow

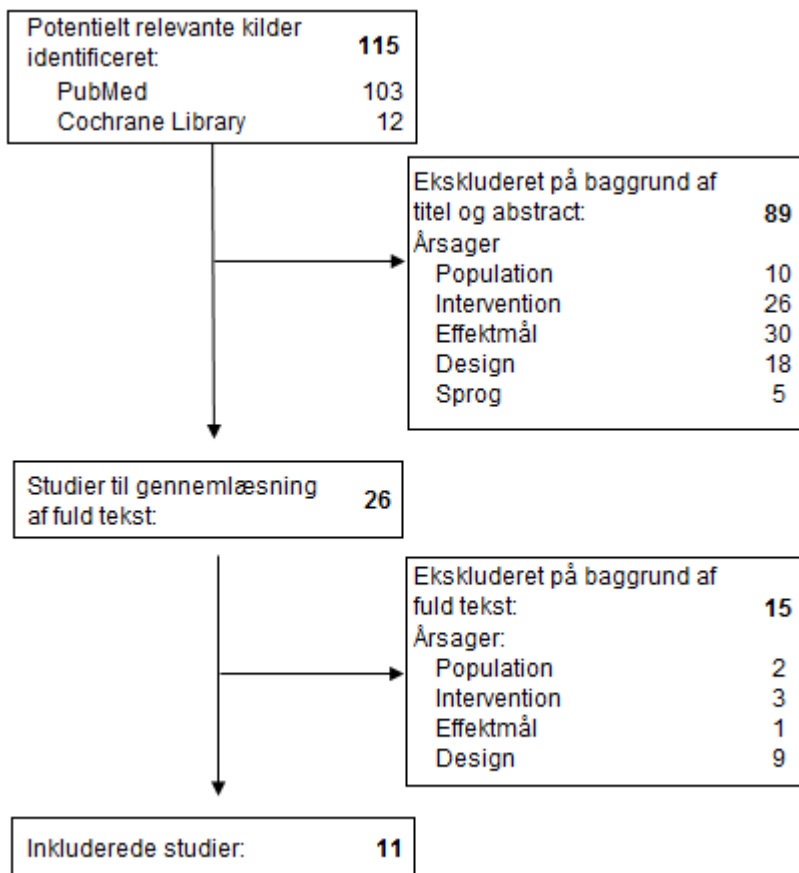
Bilag 2: Resultater på kritiske og vigtige effekt-/bivirkningsmål

Bilag 1 – Litteraturløbe

Søgning udført d. 01.03.2016

Søgestreng (PubMed): acromegaly AND (pegvisomant OR growth hormone receptor antagonist OR octreotide OR lanreotide OR pasireotide OR somatostatin analogue OR cabergoline OR bromocriptine OR dopamine agonist) AND human AND (20 randomized controlled trial OR metaanalysis)

Søgeord (Cochrane Library, begrænset til Reviews, Title, abstract and keywords): acromegaly



Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål

Resultater for 1. linje behandling

| Forfatter, år (reference) | Lægemiddel/ regime | Antal patienter | Kritisk | | | | Vigtigt | | |
|--|--|--------------------|--|-------------------------|------------|---|---------|---|--|
| | | | Normalisering af hormonniveauer (andel patienter) | | | Reduktion af tumor/stagnation af tumorvækst | | Udvikling af diabetes/ hyperglykæmi | Frafald af patienter pga. bivirkninger |
| | | | IGF-1 | GH | IGF-1 + GH | | | | |
| Octreotid vs placebo | | | | | | | | | |
| Ezzat 1992* (21) | Octreotid (sc) 100 µg hver 8. time i 4 uger | 52 | 58 % | 26 % | | | | | |
| | Placebo | 47 | - | - | | | | | |
| | p-værdi | | | | | | | | |
| Fredstorp 1990 (22) | Octreotid 50 – 200 µg hver 8. time i 14 dage | 10 | 40 % (4/10) | 20 % (2/10) | | | | | |
| | Placebo | 10 | 0% (0/10) | 0% (0/10) | | | | | |
| | p-værdi | | | | | | | | |
| Hansen et al 1994 (23) | Octreotid 300 µg 3 gange dagligt | 12 | - | 25 % (3/12) (<5µg/l) | | | | | |
| | Placebo | 12 | - | - | | | | | |
| | p-værdi | | | | | | | | |
| * data kun vist for placebo-kontrolleret periode | | | | | | | | | |

Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål

Resultater for 1. linje behandling

| Forfatter, år (reference) | Lægemiddel/ regime | Antal patienter | Kritisk | | | | Vigtigt | | |
|--|--|--------------------|--|-------------|--------------|---|---------|---|--|
| | | | Normalisering af hormonniveauer (andel patienter) | | | Reduktion af tumor/stagnation af tumorvækst | | Udvikling af diabetes/ hyperglykæmi | Frafald af patienter pga. bivirkninger |
| | | | IGF-1 | GH | IGF-1 + GH | | | | |
| Lanreotid vs placebo | | | | | | | | | |
| Melmed et al 2010* (24) | Lanreotid 60, 90 eller 120 mg s.c. i én dosis, opfølgning efter 28 dage | 83 | 25 % (21/83) | 34% (28/83) | 16 % (13/83) | | 0/83 | | |
| | Placebo | 24 | 4 % (1/25) | 0% (0/24) | 0 % (0/24) | | 1/24 | | |
| | p-værdi | | p < 0,05 | p < 0,001 | | | | | |
| * data kun vist for placebo-kontrolleret periode | | | | | | | | | |

Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål

Resultater for 1. linje behandling

| Forfatter, år (reference) | Lægemiddel/ regime | Antal patienter | Kritisk | | | | Udvikling af diabetes/ hyperglykæmi | Vigtigt | |
|--------------------------------|---|-----------------|---|----------------------------------|--------------------------------|--|-------------------------------------|---------|--|
| | | | Normalisering af hormonniveauer (andel patienter) | | | Reduktion af tumor/stagnation af tumorvækst | | | Frafald af patienter pga. bivirkninger |
| | | | IGF-1 | GH | IGF-1 + GH | | | | |
| Lanreotid vs. octreotid | | | | | | | | | |
| Amato et al 2002 (26) | 30 mg lanreotid (i.m.) hver 7. el. 10. dag | 12 | 12 mdr: 50,0 % 24 mdr: 66,7 % | 12 mdr: 33,3 % 24 mdr: 58,3 % | 12 mdr: 33,5% 24 mdr: 41,0% | Gns. reduktion i tumorstørrelse (%) 12 mdr: 26,5 ±17,3 24 mdr: 30,0±17,2 | | 0 | |
| | 10, 20 el. 30 mg octreotid (s.c.) hver 28. dag | 8 | 12 mdr: 37,5% 24 mdr: 50,0% | 12 mdr: 37,5% 24 mdr: 50,0% | 12 mdr:25,0% 24 mdr:37,5% | Reduktion i tumorstørrelse (%) 12 mdr: 31,1±16,1 24 mdr: 34,8±16,5 | | 0 | |
| | p-værdi | | Ikke signifikant | Ikke signifikant | Ikke signifikant | Ikke signifikant | | | |
| Andries et al 2008 (27) | Lanreotid (dosis svarende til oct dosis før studiet) Cross-over efter 6 mdr. | 10 | 60 % (6/10) | 50 % (5/10) | 50 % (5/10) | | | | |
| | Octreotid (dosis som før studiet) Cross-over efter 6 mdr. | 10 | 50 % (5/10) | 50 % (5/10) | 40 % (4/10) | | | | |
| | p-værdi | | Ikke signifikant | Ikke signifikant | | | | | |

Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål

Resultater for 1. linje behandling

| Forfatter, år (reference) | Lægemiddel/ regime | Antal patienter | Kritisk | | | | Vigtigt | | |
|--------------------------------|---|-----------------|---|------------------------|------------------|---|---------|-------------------------------------|--|
| | | | Normalisering af hormonniveauer (andel patienter) | | | Reduktion af tumor/stagnation af tumurvækst | | Udvikling af diabetes/ hyperglykæmi | Frafald af patienter pga. bivirkninger |
| | | | IGF-1 | GH | IGF-1 + GH | | | | |
| Lanreotid vs. octreotid | | | | | | | | | |
| Tutuncu et al 2012 (25) | Lanreotid 90 mg/28 dage (evt. dosisøgning efter 6 mdr.) | 32 | 18 mdr: 78,1 % (25/32) | 18 mdr: 78,1 % (25/32) | 78,1% (25/32) | Gns. tumorsvind (12mdr): 28,5 % | | | |
| | Octreotid 20 mg/28 dage (evt. dosisøgning efter 6 mdr.) | 36 | 18 mdr: 66,7% (24/36) | 18 mdr: 66,7% (24/36) | 63,9% (23/36) | Gns. tumorsvind (12 mdr): 34,9 % | | | |
| | p-værdi | | Ikke signifikant | Ikke signifikant | Ikke signifikant | p = 0,166 | | | |

Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål

Resultater for 1. linje behandling

| Forfatter, år (reference) | Lægemiddel/ regime | Antal patienter | Kritisk | | | Vigtigt | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|---------------------------------|------------------|------------|---|---|---|--|
| | | | Normalisering af hormonniveauer | | | | Reduktion af tumor/stagnation af tumorvækst | Udvikling af diabetes/ hyperglykæmi | Frafald af patienter pga. bivirkninger |
| | | | IGF-1 | GH | IGF-1 + GH | | | | |
| Octreotid vs. bromocriptin | | | | | | | | | |
| Halse et al. 1990 (28) | Octreotid 300 µg/dag (3 doser) | 11 | 72,7 % (8/11) | 36,4 % (4/11) | | Diabetes Baseline: 3 pt 56 dage: 7 pt Glykoseintolerans Baseline: 1 pt 56 dage: 4 pt | | | |
| | Bromocriptin 22,5 mg/dag | 11 | 36,4 % (4/11) | 18,2 % (2/11) | | Diabetes Baseline: 4 pt 56 dage: 3 pt Glykoseintolerans Baseline: 1 pt 56 dage: 1 pt | | | |
| | p-værdi | | | | | | | | |

Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål

Resultater for 2. linje behandling

| Forfatter, år (reference) | Lægemiddel/ regime | Antal patienter | Kritisk | | | Vigtigt Frafald af patienter pga. bivirkninger |
|---|---|--------------------|---|---|---|--|
| | | | Normalisering af hormonniveauer IGF-1 | Reduktion af tumor/stagnation af tumorstørrelse | Udvikling af diabetes/ hyperglykæmi | |
| Pegvisomant vs. placebo | | | | | | |
| Trainer et al. 2000 (29) | Pegvisomant 10 mg/dag (12 uger) | 26 | 38 % (10/26) | Gns. ændring i tumorstørrelse (ml) 0,0 | | 0 pt |
| | Pegvisomant 15 mg/dag (12 uger) | 26 | 75% (18/26) | 0,1 | | 1 pt |
| | Pegvisomant 20 mg/dag (12 uger) | 28 | 82 % (23) | 0,1 | | 0 pt |
| | Placebo (12 uger) | 32 | 10 % (3/32) | -0,1 | | 1 pt |
| | Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi | | | | | |

Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål

Resultater for 2. linje behandling

| Forfatter, år (reference) | Lægemiddel/ regime | Antal patienter | Kritisk | | | Vigtigt Frafald af patienter pga. bivirkninger |
|--|--|--------------------|------------------------------------|---|--|--|
| | | | Normalisering af hormonniveauer | Reduktion af tumor/stagnation af tumorvækst | Udvikling af diabetes/ hyperglykæmi | |
| | | | IGF-1 | | | |
| Pegvisomant vs. pegvisomant + octreotid | | | | | | |
| Trainer et al. 2009 (30) | Pegvisomant (dosis justeres hver 8. uge ift. IGF-1 niveau) i 40 uger | 25 | 56 % (14/25) | 1 pt med tumor volumen øget >20% | Mean (SD) red. i HbA1c (%) -0,40% (0,49) | 4 |
| | Pegvisomant (dosis justeres hver 8. uge ift. IGF-1 niveau) + octreotid (vedligeholdelses- dosis) i 40 uger | 26 | 62 % (16/26) | 0 pt med tumor volumen øget >20% | -0,13% (0,36) | 4 |
| | Octreotid (vedligeholdelses- dosis) (kontrolgruppe for safety endpoints) i 40 uger | 27 | - | 1 pt med tumor volumen øget >20% | 0,14% (0,22) | 2 |
| | p-værdi | | p >0,05 | | | |

Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål

Resultater for 2. linje behandling

| Forfatter, år (reference) | Lægemiddel/ regime | Antal patienter | Kritisk | | | | Vigtigt | | |
|--|--|--------------------|--|--|----------------|---|--|---|--|
| | | | Normalisering af hormonniveauer | | | Reduktion af tumor/stagnation af tumorvækst | | Udvikling af diabetes/ hyperglykæmi | Frafald af patienter pga. bivirkninger |
| | | | IGF-1 | GH | IGF-1 + GH | | | | |
| Pasireotid vs lanreotid eller octreotid | | | | | | | | | |
| Gadelha et al 2014 (31) | Pasireotid 40 mg | 65 | % af patienter med norm. IGF-1, 24 uger 25 % (16/65) | % af patienter med GH <2,5µg/L, 24 uger 35 % (23/65) | 15,4 % (10/65) | Antal med >25% tumorred. 12 (18,5%) | Antal behandlet med anti- diabetesmidler 24 | 2 | |
| | Pasireotid 60 mg | 65 | 26 % (17/65) | 43 % 28/65) | 20 % (13/65) | Antal med >25% tumorred. 7 (10,8%) | 24 | 4 | |
| | Aktiv kontrol (lanreotid 120 mg eller octreotid 30 mg) | 68 | 0 (0/68) % | 13 % (9/68) | 0 % (0/68) | Antal med tumorred. >25% 1 (1,5 %) | 6 | 0 | |
| | p-værdi | | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 | | | | |