

## Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

0530.2015065738

Datum 8 juni 2015  
Betreft GVS beoordeling pasireotide (Signifor®)  
Uw kenmerk RenK4-3186861

### Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

### Contactpersoon

mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)20 797 85 23

### Onze referentie

2015065738

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 9 maart 2015 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel pasireotide (Signifor®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Pasireotide is een somatostatine-analoog. Het is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met acromegalie voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet curatief is geweest en die onvoldoende gereguleerd zijn met een behandeling met een ander somatostatine-analoog. Het is beschikbaar als poeder voor oplossing voor injectie (suspensie) 20, 40 of 60 mg +oplosmiddel. De aanbevolen aanvangsdosis is 40 mg pasireotide iedere 4 weken via diepe intramusculaire injectie.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid luidt de conclusie dat pasireotide onderling vervangbaar is met pegvisomant (Somavert®). Pegvisomant is een groeihormoon receptorantagonist en is evenals pasireotide geïndiceerd voor de toepassing bij acromegalie indien niet wordt uitgekomen met een somatostatine-analoog. Pegvisomant is op dit moment opgenomen op bijlage 1B.

### Advies

Op grond van bovenstaande overwegingen kan pasireotide opgenomen worden in het GVS in een nieuw te vormen cluster op bijlage 1A tesamen met pegvisomant. Als standaarddosis kan voor pasireotide 1,2 mg worden aangehouden, voor pegvisomant is de standaarddosis 10 mg.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
*Lid Raad van Bestuur*

GVS-rapport 15/08  
pasireotide (Signifor LAR®)

bij de behandeling van volwassenen met acromegalie

Datum	18 mei 2015
Status	Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015024451
Volgnummer	2015061094
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	mw. S. Weinreich
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Pasireotide (Signifor®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Standaarddosering—8
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—9**



## 1 Inleiding

In de brief van 9 maart 2015 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel pasireotide (Signifor®).

### 1.1 Pasireotide (Signifor LAR®)

#### *Samenstelling*

Pasireotide(pamoaat). Poeder voor oplossing voor intramusculaire injectie (suspensie) 20, 40 of 60 mg +oplosmiddel.

#### *Geregistreerde indicatie*

Voor de behandeling van volwassen patiënten met acromegalie voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet curatief is geweest en die onvoldoende gereguleerd zijn met een behandeling met een ander somatostatine-analoog.

#### *Dosering*

De aanbevolen aanvangsdosis is 40 mg pasireotide iedere 4 weken via diepe intramusculaire injectie. Bij onvoldoende verlaging van het groeihormoon (GH) en/of de insulin like growth factor 1 (IGF-1), na 3 maanden behandeling eventueel te verhogen tot maximaal 60 mg. Bij optreden van bijwerkingen of een te sterke respons op de behandeling (IGF-1 < lower limit of normal (LLN)) kan de dosering zo nodig worden verlaagd tot 20 mg.

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van pasireotide (Signifor®) stelt dat pasireotide onderling vervangbaar is met pegvisomant (Somavert®), en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in een nieuw te vormen cluster .

*Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 18 mei 2015.*





## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt alleen pegvisomant (Somavert®) in aanmerking dat eveneens is geregistreerd voor de toepassing bij acromegalie indien niet wordt uitgekomen met een somatostatine-analoog.

Het kortwerkend pasireotide(di-aspartaat) (Signifor®) subcutane injectie 0,3 mg, 0,6 mg en 0,9 mg komt niet in aanmerking voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid. Het is geïndiceerd bij de ziekte van Cushing en al eerder is geconstateerd dat kortwerkende en langwerkende somatostatine-analoga niet onderling vervangbaar zijn (VWS-GVS 2156033 2001 Sandostatine LAR).

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Pasireotide is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met acromegalie voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet curatief is geweest en die onvoldoende gereguleerd zijn met een behandeling met een ander somatostatine-analoog.

Pegvisomant is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met acromegalie, met onvoldoende reactie op een operatie en/of bestralingstherapie en bij wie de geschikte medische behandeling met somatostatine-analoga de IGF-I waarden niet normaliseerde of die deze behandeling niet tolereerden.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Zowel pasireotide als pegvisomant worden via injectie toegediend: pasireotide (maandelijks) diep intramusculair en, pegvisomant dagelijks subcutaan (als monotherapie en minder vaak als combinatietherapie).

Conclusie: Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

#### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Pasireotide en pegvisomant zijn beide bestemd voor toepassing bij volwassenen. Er zijn beperkte gegevens over toepassing van deze middelen bij patiënten ouder dan 65 jaar maar geen aanwijzingen dat de dosis voor hen aangepast moet worden.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van pasireotide ten opzichte van het reeds beschikbaar geneesmiddel pegvisomant. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

In het Farmacotherapeutisch rapport wordt het bewijs voor de gunstige en ongunstige effecten van pasireotide en pegvisomant besproken (bijlage).

### *Gunstige effecten*

Bij patiënten die onvoldoende reageren op andere somatostatine-analoga heeft pasireotide een klinisch relevant en mogelijk langdurig effect op biochemische beheersing van acromegalie, gebaseerd op normalisatie van IGF-1 en GH. De gebruikte afkapwaarde voor GH was 2,5 µg/L; deze is recent verlaagd tot 1,0 µg/L.

Het is momenteel niet mogelijk om een rechtstreekse vergelijking te maken met het effect van pegvisomant. De registratie van pegvisomant was gebaseerd op bewijs van normalisatie van IGF-1, vergeleken met placebo.

Er is beperkt bewijs dat pasireotide een effect heeft op tumorreductie bij de geregistreerde indicatie. Het is niet aangetoond dat pegvisomant een effect heeft op tumorreductie.

Er is geen bewijs dat pasireotide een groot effect heeft op kwaliteit van leven bij de geregistreerde indicatie. Hetzelfde geldt voor pegvisomant.

### *Ongunstige effecten*

Gebruik van pasireotide en pegvisomant gaat gepaard met doorgaans milde bijwerkingen. De ongunstige effecten van pasireotide zijn vergelijkbaar met de overige somatostatine analoga uitgezonderd het optreden van een hogere graad en frequentie van hyperglykemie bij intramusculair gebruik.

Conclusie: Er is geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen pasireotide en pegvisomant.

## **2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Pasireotide (Signifor LAR®) is onderling vervangbaar met pegvisomant. Pegvisomant is momenteel opgenomen op bijlage 1B van het GVS.

## **2.3 Standaarddosering**

De DDD van pasireotide is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 1,2 mg. De DDD valt binnen de doseringrange zoals vermeld in de registratietekst. De standaarddosering kan daarmee worden vastgesteld op 1,2 mg.

De DDD van pegvisomant is vastgesteld op 10 mg. De DDD valt binnen de doseringrange zoals vermeld in de registratietekst. De standaarddosering voor pegvisomant kan daarmee worden vastgesteld op 10 mg.

## **2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Pasireotide (Signifor LAR®) kan op bijlage 1A in het GVS worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster tesamen met pegvisomant (Somavert®).

### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Pasireotide(pamoaat) (Signifor LAR®) poeder en oplosmiddel voor suspensie voor intramusculaire injectie 20 mg, 40 mg en 60 mg kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met pegvisomant (Somavert®). Als standaarddosis kan voor pasireotide 1,2 mg worden aangehouden, voor pegvisomant is de standaarddosis 10 mg.

Kortwerkend pasireotide(di-aspartaat) (Signifor®) subcutane injectie 0,3 mg, 0,6 mg en 0,9 mg is niet onderling vervangbaar met pasireotide (pamoaat) en pegvisomant en blijft derhalve op bijlage 1B van het GVS staan.

Farmacotherapeutisch rapport  
pasireotide (Signifor®) bij de behandeling van  
volwassenen met acromegalie

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 18 mei 2015  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015024451
Volgnummer	2015036424
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	mw. S. Weinreich
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport

pasireotide (Signifor®) bij de behandeling van volwassenen met acromegalie | 18 mei 2015



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 3**

#### **1 Inleiding 5**

- 1.1 Achtergrond 5
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 7

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 9**

- 2.1 Zoekstrategie 9
- 2.2 Databases & websites 9
- 2.3 Selectiecriteria 9

#### **3 Resultaten 11**

- 3.1 Resultaten literatuursearch 11
- 3.2 Gunstige effecten 11
- 3.3 Ongunstige effecten 17
- 3.4 Ervaring 21
- 3.5 Toepasbaarheid 21
- 3.6 Gebruiksgemak 23
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 24

#### **4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 25**

- 4.1 Oud advies 25
- 4.2 Nieuw advies 25

#### **5 Literatuur 27**

#### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies**

#### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies**

#### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden**



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van pasireotide bij de behandeling van volwassenen met acromegalie voor wie chirurgie geen optie is of niet is geslaagd en bij wie de ziekte onvoldoende onder controle is na behandeling met andere somatostatine-analoga. Pasireotide is daarbij vergeleken met pegvisomant monotherapie of pegvisomant in combinatie met een somatostatine-analoog op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van volwassenen met acromegalie voor wie chirurgie geen optie is of niet is geslaagd en bij wie de ziekte onvoldoende onder controle is na behandeling met andere somatostatine-analoga pasireotide een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van pegvisomant monotherapie of pegvisomant in combinatie met een somatostatine-analoog.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van pasireotide.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 18 mei 2015 en de gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Acromegalie ontstaat door overproductie van groeihormoon (GH), in meer dan 90% van de gevallen vanwege een monoclonale, goedaardige tumor van de hypofyse (adenoma). De term acromegalie wordt gebruikt wanneer de ziekte ontstaat bij volwassenen. Een vergelijkbare aandoening in de kinderleeftijd wordt aangeduid met de term gigantisme.<sup>1</sup> Dit rapport beperkt zich tot acromegalie.

Acromegalie wordt gekenmerkt door verworven, progressieve lichamelijke misvormingen vooral in het gezicht en de extremiteiten, maar ook in veel andere organen. Het heeft ook systemische manifestaties.<sup>1</sup>

De overmaat aan GH zet de lever aan tot overproductie van insulin-like growth factor-1 (IGF-1). GH en IGF-1 stimuleren nieuwe botvorming en proliferatie van weke delen, met skeletgroei in het craniofaciale gebied, extremiteiten, romp en ledematen. Dit heeft reumatologische en respiratoire gevolgen. De overmaat aan GH leidt ook tot metabole complicaties (insuline resistentie). Tevens zijn cardiovasculaire complicaties (o.a. hypertrofie) een kenmerk van acromegalie. Mogelijk is er een verhoogd risico op maligniteiten.<sup>1</sup>

### 1.1.2 *Symptomen*

Acromegalie gaat gepaard met verschillende symptomen, waaronder onwelriekende transpiratiegeur, hoofdpijn, acroparesthesie (carpal tunnel syndroom) en gewrichtspijn. De stem wordt lager. Vaak is er huidverandering.<sup>1</sup>

### 1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

De prevalentie van acromegalie is in internationale literatuur geschat tussen de 40 en 70 per miljoen (1:25.000-1:14.000) met een incidentie van 3 tot 4 per miljoen per jaar.<sup>1,2</sup> Onderzoeken op basis van screening, uitgevoerd in België en Duitsland, vonden hogere prevalenties.<sup>1,3,4</sup>

Het percentage patiënten dat normale IGF-1 spiegels bereikt door behandeling met een eerste-generatie somatostatine-analoog (SSA), al dan niet na chirurgie, is ongeveer 17%-35% (samengevat door Katznelson 2014<sup>5</sup>).

### 1.1.4 *Ernst*

Als GH hypersecretie doorgaat (waarschijnlijk gecombineerd met andere risicofactoren zoals diabetes, hypertensie en slaapapneu) kunnen cardiologische problemen zich verder ontwikkelen, met als gevolg congestief hartfalen.<sup>1</sup> Bij acromegalie is de mortaliteit ongeveer twee keer hoger dan normaal vanwege diabetes, hypertensie en cardiovasculaire, cerebrovasculaire, respiratoire en enkele maligne aandoeningen<sup>5</sup>.

Behandeling leidt meestal tot voldoende beheersing van IGF-1 en GH spiegels, waardoor de levensverwachting normaal wordt. Echter zelfs wanneer patiënten genezen zijn of wanneer de ziekte goed onder controle is, blijven gevolgen zich vaak voordoen (gewrichtspijn, vergroeiingen en veranderde kwaliteit van leven).<sup>1</sup>

### 1.1.5

#### *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

De meest recente richtlijn voor de behandeling van acromegalie waar de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie naar verwijst is van The Endocrine Society. De richtlijn is gepubliceerd in 2013 en is ontwikkeld met de GRADE methode.<sup>5</sup> Een richtlijn uitsluitend gericht op de medicamenteuze behandeling van acromegalie is in 2013 gemaakt door the Acromegaly Consensus Group, ook volgens de GRADE methode.<sup>6</sup> In de volgende alinea's wordt de standaardbehandeling van acromegalie beschreven aan de hand van de Endocrine Society richtlijn. Belangrijke afwijkingen van de richtlijn met het Farmacotherapeutisch Kompas of met de richtlijn van de Acromegaly Consensus Group worden vermeld.

#### Behandeldoelen

Behandeldoelen zijn een biochemisch streefdoel van leeftijds-genormaliseerd serum IGF1 en een random GH < 1,0 µg/L, waarbij dezelfde assay gebruikt wordt voor GH en IGF-1 meting gedurende het behandeltraject (lage tot zeer lage kwaliteit van bewijs).<sup>5</sup>

#### Chirurgie

Transsfenoïdale chirurgie wordt sterk aanbevolen als primaire behandeling voor de meeste patiënten (gematigd kwaliteit van bewijs). Reoperatie kan overwogen worden bij patiënten bij wie een intrasellaire tumor niet helemaal is verwijderd (gematigd kwaliteit van bewijs).

#### Medicamenteuze therapie

##### *1. Bij persisterende ziekte na chirurgie*

##### *Eerste keuze geneesmiddelen*

Als na chirurgie de ziekte persisteert, wordt medicamenteuze behandeling sterk aanbevolen (hoge kwaliteit van bewijs). De keuze voor welk geneesmiddel hangt af van de ernst van de ziekte op dat moment. Significante ziekte wordt gedefinieerd als matige tot ernstige tekenen van een overmaat aan GH, zonder lokale problemen nabij de tumor.

Bij significante ziekte kan in de eerste instantie een SSA of pegvisomant overwogen worden (lage kwaliteit van bewijs).<sup>5</sup> NB, deze plaats in de behandeling voor pegvisomant wordt niet bevestigd door andere bronnen (zie sectie Geneesmiddelen van tweede keuze).

Als de patiënt slechts licht verhoogd serum IGF-1 heeft en milde tekenen van overmatig GH, kan een proefbehandeling overwogen worden met een dopamine agonist, bijvoorbeeld cabergoline (lage kwaliteit van bewijs).<sup>5</sup>

##### *Geneesmiddelen van tweede keuze*

Patiënten die onvoldoende reageren op een SSA zouden daarnaast behandeld kunnen worden met pegvisomant of cabergoline (lage kwaliteit van bewijs).<sup>5</sup>

In afwijking van de richtlijn van de Endocrine Society, meldt het Farmacotherapeutisch Kompas dat pegvisomant eerst in aanmerking komt voor gebruik indien na een operatie, bestraling en SSA's onvoldoende daling van IGF-1 wordt bereikt, of wanneer patiënten een van deze behandeling niet tolereerden.<sup>7</sup> De Acromegaly Consensus Group hanteert ook deze plaats in de behandeling voor pegvisomant (sterke aanbeveling). Dit is tevens de geregistreerde indicatie van

pegvisomant.<sup>6</sup>

## 2. Wanneer chirurgie niet mogelijk is

Een SSA kan overwogen worden als eerstekeus behandeling voor patiënten die om diverse redenen niet genezen kunnen worden met chirurgie of die niet in aanmerking komen voor chirurgie (gematigd kwaliteit van bewijs).<sup>5</sup>

### Radiotherapie/stereotactische radiotherapie

Radiotherapie zou toegepast kunnen worden na chirurgie indien medische behandeling niet beschikbaar is, niet geslaagd is of niet verdragen wordt (lage kwaliteit van bewijs).<sup>5</sup>

#### 1.1.6 *Pasireotide (Signifor®) poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie*

##### 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

De behandeling van volwassen patiënten met acromegalie voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet curatief is geweest en die onvoldoende gereguleerd zijn met een behandeling met een ander somatostatine-analoog.<sup>8</sup>

##### 1.1.6.2 Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis van Signifor® is 40 mg pasireotide diep intramusculair iedere 4 weken, eventueel te verhogen tot 60 mg per injectie indien na 3 maanden behandeling de spiegels van het GH en/of IGF-1 niet voldoende onder controle zijn.<sup>8</sup>

##### 1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Pasireotide is een cyclohexapeptide, injecteerbaar SSA. Net als de natuurlijke peptidehormonen somatostatine-14 en somatostatine-28 (ook bekend als somatotropin release inhibiting factor SRIF) en andere somatostatine-analoga (SSA's), oefent pasireotide zijn farmacologische werking uit via binding aan somatostatinerceptoren.

De mens heeft vijf somatostatinerceptorsubtypes (hsst 1 t/m 5). Zij komen onder normale fysiologische omstandigheden tot expressie in verschillende weefsels. SSA's binden zich met verschillende potenties aan hsst's. Pasireotide bindt zich met hoge affiniteit aan vier van de vijf hsst's (hsst 1,2,3 en 5). Pasireotide heeft een iets lagere bindingsaffiniteit voor hsst2 dan de SSA's octreotide en lanreotide.<sup>8</sup>

##### 1.1.6.4 Bijzonderheden

Pasireotide (ook onder de naam Signifor®) is ook geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Cushing. Dat betreft pasireotide diaspartaat (voor subcutane injectie) terwijl het voor acromegalie gaat om pasireotide pamoaat (voor intramusculaire injectie).<sup>8</sup> Beide vormen van pasireotide zijn geregistreerd als weesgeneesmiddel.<sup>9,10</sup> Pasireotide voor de ziekte van Cushing is opgenomen in bijlage 1B van het GVS.

## 1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

### 1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van pasireotide (Signifor®) bij volwassenen met acromegalie voor wie chirurgie geen optie is of niet is geslaagd en bij wie de ziekte onvoldoende onder controle is na behandeling met andere SSA's vergeleken met pegvisomant monotherapie of pegvisomant in combinatie met een SSA?

- 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*  
Volwassenen met acromegalie voor wie chirurgie geen optie is of bij wie chirurgie niet is geslaagd en bij wie de ziekte onvoldoende onder controle is na behandeling met andere SSA's dan pasireotide.
- 1.2.3 *Interventie*  
Pasireotide
- 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*  
Pegvisomant als monotherapie of in combinatie met SSA's.
- 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*  
-Leeftijds-genormaliseerd serum IGF-1.  
-Random GH < 1,0 µg/L, behalve bij pegvisomant monotherapie (pegvisomant is niet gericht tegen de GH-uitscheidende tumor; het is een GH-receptor antagonist die perifere IGF-1 productie blokkeert).<sup>5</sup>  
-Tumorgroei  
-Kwaliteit van leven.
- 1.2.6 *Relevante follow-up duur*  
De effectiviteit van pegvisomant monotherapie is aangetoond in registratiestudies van 12 weken (placebogecontroleerd)<sup>11</sup> en ≥6 maanden (zonder controlegroep),<sup>12</sup> waarbij de meerderheid van de patiënten eerder was behandeld met chirurgie en/of een SSA. De effectiviteit van pegvisomant in combinatie met SSA's is aangetoond in gerandomiseerde studies van respectievelijk 16 en 40 weken<sup>13,14</sup> waarbij patiënten eerder waren behandeld met SSA. In de studie van 16 weken waren de meeste patiënten eerder geopereerd; in de studie van 40 weken is chirurgie niet systematisch genoteerd. Voor de literatuursearch is een minimale follow-up duur gekozen van 12 weken.
- 1.2.7 *Vereiste methodologische studiekenmerken*  
Randomiseren, een controlegroep en blinding van effectbeoordelaars, patiënten en behandelaars zijn wenselijk omdat het een nieuwe indicatie betreft. De mogelijkheden tot randomiseren zijn echter beperkt doordat de aandoening zeldzaam is.<sup>15</sup> Indien er voldoende studies beschikbaar zijn met een lager niveau van bewijs en van goede kwaliteit, zullen deze gebruikt worden.<sup>16</sup>



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen:

pegvisomant[Title/Abstract] AND pasireotide[Title/Abstract]

"Human Growth Hormone/antagonists and inhibitors"[Mesh] AND "Acromegaly"[Mesh] AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2012/12/31"[PDAT])

acromegaly[title/abstract] AND (pegvisomant[Title/Abstract] OR pasireotide[Title/Abstract]) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])

acromegaly"[MeSH Terms] AND pegvisomant[Title/Abstract] AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2012/12/31"[PDAT]))

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode van 1-1-2005 tot 3-4-2015.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent volwassenen met acromegalie voor wie chirurgie geen optie is of niet is geslaagd en bij wie de ziekte onvoldoende onder controle is na behandeling met andere SSA's: NICE, Scottish Medicines Consortium, IQWiG, KCE, EUnetHTA.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor volwassenen met acromegalie voor wie chirurgie geen optie is of niet is geslaagd en bij wie de ziekte onvoldoende onder controle is na behandeling met andere SSA's: Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie, Nederlandse Internisten Vereniging, CBO, American Association of Clinical Endocrinologists, Endocrine Society.

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

#### Inclusiecriteria

-patiëntenpopulatie: vooraf behandeld met chirurgie (tenzij niet mogelijk) en daarna onvoldoende respons op SSA's

-interventie: pasireotide of pegvisomant als monotherapie of in combinatie met een SSA

-controlebehandeling (indien gerandomiseerd onderzoek): SSA of placebo

-uitkomstmaten: IGF-1 en/of GH (GH niet bij pegvisomant) en/of tumorgroei en/of kwaliteit van leven

#### Exclusiecriteria

-artikel in een andere taal dan Nederlands of Engels

-'state of the art' of niet-systematische reviews

-artikelen waarvan dezelfde data duidelijker gepresenteerd zijn in een andere publicatie

-observatieonderzoek bij bijzondere subpopulaties of met een follow-up korter dan twee jaar



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De search in PubMed en Cochrane leverde aanvankelijk, na ontdubbeling, 35 studies die volgens titel en abstract in aanmerking kwamen voor beoordeling. Daarvan zijn 15 meteen geëxcludeerd omdat de data (deels) in andere studies waren gepubliceerd of omdat het observationele studies betrof bij patiënten met ongewone kenmerken, met een follow-up korter dan 24 maanden of met volledige tekst in een andere taal dan Nederlands of Engels.

Van de 20 overgebleven studies zijn 4 geïnccludeerd. Hun kenmerken zijn weergegeven in Bijlage 1. 16 studies zijn geëxcludeerd om de redenen zoals aangegeven in Bijlage 2.

De EPAR en samenvatting van de productkenmerken van pasireotide en pegvisomant zijn bij voorbaat geïnccludeerd, evenals het Farmacotherapeutisch Kompas. Daarnaast zijn twee richtlijnen en een methodologisch artikel over een meetinstrument voor kwaliteit van leven geïnccludeerd. Deze bronnen zijn vermeld in Bijlage 3.

Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden die pasireotide rechtstreeks vergeleken met pegvisomant.

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 Evidentie

##### Primaire uitkomstmaten: normalisatie van GH en IGF-1 pasireotide versus SSA

Een fase III RCT (de PAOLA studie) is uitgevoerd met het doel om de effectiviteit en veiligheid van pasireotide te vergelijken met voortgezette behandeling met een SSA.<sup>17,18</sup>

De inclusiecriteria waren:

- leeftijd  $\geq 18$  jaar
- onvoldoende gecontroleerde acromegalie ( $\text{GH} > 2,5 \mu\text{g/L}$  op basis van het gemiddelde van vijf metingen gedurende twee uur) en  $\text{IGF-1} > 1,3$  maal boven de bovengrens van de normale concentratie gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)
- behandeling met 30 mg octreotide of 120 mg lanreotide als monotherapie gedurende  $\geq 6$  maanden voorafgaand aan de screening

Patiënten met combinatietherapie met een groeihormoonreceptor-antagonist of dopamine agonist moesten deze geneesmiddelen staken minstens 8 weken vóór de screening. Chirurgische behandeling vooraf was toegestaan.

Patiënten zijn 1:1:1 gerandomiseerd naar behandeling met 40 mg of 60 mg pasireotide eenmaal per maand of voorzetting van de behandeling met een SSA. Daarbij is gestratificeerd op eerdere behandeling en de beginwaarde van GH. Kleine dosisaanpassingen waren toegestaan (zie voor details Gadelha 2014<sup>18</sup>).

198 patiënten zijn geïnccludeerd uit 51 centra in 18 landen. Tweederde van de patiënten was chirurgisch behandeld. Een kwart was in het verleden behandeld met pegvisomant en een derde met cabergoline, als mono- of combinatietherapie met een SSA. Tweederde van de deelnemers had diabetes en een vijfde prediabetes.

De primaire uitkomstmaat was biochemische beheersing van de acromegalie, gedefinieerd als  $\text{GH} < 2,5 \mu\text{g/L}$  (gemeten op dezelfde manier als beschreven onder de inclusiecriteria voor de literatuursearch) en IGF-1 binnen de normale range voor leeftijd en geslacht, na 24 weken behandeling. De afkapwaarde voor GH is hoger dan de waarde  $1,0 \mu\text{g/L}$ , die recent is opgenomen als behandeldoel in diverse richtlijnen.

In de intention-to-treat populatie (n=198) is biochemische beheersing bereikt door respectievelijk 15,4% en 20,0% van de met 40 en 60mg pasireotide behandelde patiënten en bij geen van de patiënten met voortgezette SSA behandeling (Tabel 1). Het effect van pasireotide is berekend met logistische regressie, gecorrigeerd voor de stratificatiefactoren. Voor pasireotide 40 en 60 mg respectievelijk was de OR 16,63, 95% BI 3,32 tot  $\infty$  (p=0,0006) en OR 23,03, 95% BI 4,72 tot  $\infty$  (p<0,0001). De per-protocol analyse (n=181) en een sensitiviteitsanalyse op basis van last-observation-carried forward hadden vergelijkbare resultaten als de primaire analyse. Een analyse met 1,0 µg/L als afkapwaarde voor GH liet een statistisch significant effect zien voor de hogere maar niet de lagere dosis pasireotide.<sup>17</sup>

De betrokkenen bij deze trial waren op de hoogte of pasireotide dan wel een SSA werd gebruikt maar waren geblindeerd voor de dosis van pasireotide.

Ondersteunend bewijs voor het effect van pasireotide komt van een cross-over groep in de extensiefase van een fase III RCT.<sup>19</sup> Patiënten die in de eerste fase onvoldoende respons hadden op octreotide (cq pasireotide), volgens het klinische oordeel van de behandelend arts, mochten overstappen op de alternatieve behandeling. 14 van 81 (17,3%) van deze patiënten hadden biochemische beheersing van de acromegalie na 12 maanden behandeling met pasireotide (intention to treat populatie; EPAR, Tabel 23). Het dient opgemerkt te worden dat bij de start van de crossover, ongeveer een kwart van deze 81 patiënten betere GH en/of IGF-1 spiegels hadden dan de biochemische criteria voor non-responders zoals eerder gedefinieerd. Daarnaast namen 29 patiënten geen deel aan de extensiestudie, waarbij niet duidelijk is hoeveel ervan voldeden aan de inclusiecriteria voor cross-over naar pasireotide (zie EPAR, tabel 2). Een deel van deze cross-over studie was open label. Aanvankelijk werd een protocol gevolgd waarbij deblinding plaatsvond vóór de extensiefase met eventueel cross-over. Na een amendement is blinding ingevoerd voor de nog te includeren patiënten in de cross-over fase.

Ondersteunend bewijs voor het effect van pasireotide wordt ook geleverd door de eerste fase van deze trial, toen de patiënten niet eerder medicamenteus waren behandeld voor acromegalie. 358 patiënten zijn gerandomiseerd naar behandeling met 40 mg pasireotide of 20 mg octreotide. Geprotocolleerde dosisverhogingen van elk middel waren toegestaan indien biochemische beheersing niet was bereikt. Na 12 maanden had 31,3% en 19,2% van de patiënten behandeld met respectievelijk pasireotide en octreotide biochemische beheersing van de acromegalie.

#### Primaire uitkomstmaten: normalisatie van IGF-1 pegvisomant

De registratie van pegvisomant was gebaseerd op bewijs van normalisatie van IGF-1, vergeleken met placebo. Na 12 weken behandeling was IGF-1 genormaliseerd bij 10% van de met placebo behandelde patiënten en bij 39%-82% van patiënten behandeld met 10-20 mg pegvisomant. Deze gegevens zijn niet opgenomen in Tabel 1 omdat zij als indirect bewijs worden beschouwd. Immers, het feit dat pegvisomant niet is vergeleken met een SSA, in het licht van het risico op tumorgroei, heeft een rol gespeeld bij de beperking van de indicatie tot een tweedelijns behandeling.<sup>20</sup>

Een recentere publicatie betreft een gecontroleerd, open label onderzoek bij patiënten met onvoldoende respons op octreotide, waarbij patiënten gerandomiseerd zijn naar pegvisomant monotherapie of pegvisomant in combinatie met octreotide.<sup>14</sup> Er was geen gerandomiseerde referentiegroep zonder pegvisomant. (Het primaire doel van de studie was om de veiligheid van pegvisomant monotherapie te vergelijken met combinatietherapie van pegvisomant met octreotide.)

Belangrijke inclusiecriteria waren minstens 6 maanden gebruik van octreotide vooraf en IGF-1 spiegels  $\geq 1,3$  keer hoger dan de bovengrens van de leeftijdsgerelateerde normale range. Gegevens over eventuele chirurgie of radiotherapie vóór de trial zijn niet systematisch verzameld.

Patiënten zijn gerandomiseerd naar combinatietherapie van octreotide met pegvisomant of pegvisomant alleen, waarbij de eerdere octreotidebehandeling werd gestaakt. Een derde groep diende als controle voor uitkomstmaten van veiligheid; dit betrof patiënten die normale IGF-1 waarden hadden bereikt met octreotide en die deze behandeling voortzetten.

De startdosis van pegvisomant was 10 mg eenmaal per dag, subcutaan toegediend door de patiënt. De dosis werd aangepast met stappen van 5 mg iedere 8 weken tot een maximum van 30 mg of een minimum van 5 mg, afhankelijk van de laatst gemeten IGF-1 waarde. De dosering van octreotide was constant gedurende het onderzoek met intragluteale toediening iedere 4 weken.

Vanuit 29 centra zijn 84 patiënten geïnccludeerd. Daarvan zijn 56 patiënten met onvoldoende respons op octreotide gerandomiseerd naar pegvisomant monotherapie (27) of combinatietherapie (29) en zijn 28 patiënten met voldoende respons op octreotide als controlegroep aangewezen voor uitkomstmaten van veiligheid.

IGF-1 concentratie in serum was een secundaire uitkomstmaat. In de loop van de trial is de assaymethode gewijzigd omdat de oorspronkelijke testkit (een radioimmunoassay, RIA) niet meer leverbaar was. Achteraf zijn de sera uit de eerste trialperiode opnieuw geanalyseerd, met de nieuwe assay (een chemiluminescente assay). Hoewel de absolute concentraties IGF-1 redelijk overeenkwamen, verschilden de normaalwaarden tussen de twee assays. Hierdoor zijn sommige patiënten aanvankelijk geclassificeerd als responders (met een genormaliseerde IGF-1 spiegel volgens de RIA, waardoor er geen aanleiding was om de pegvisomant dosis verder te verhogen) maar vielen hun IGF-1 spiegels op latere tijdstippen in de trial boven de normale range van de op dat moment beschikbare (chemiluminescente) assay.

Analyses zijn gedaan op de intention to treat populatie (alle geïnccludeerde deelnemers die tenminste 1 dosis testmedicatie hebben gekregen, n=78) en de zogenaamde RIA populatie, patiënten die gedurende de hele studie zijn gevolgd met de RIA (n=40).

Na 40 weken behandeling zijn normale IGF-1 waarden bereikt door 56% en 62% van de patiënten behandeld met pegvisomant monotherapie en combinatietherapie (ITT)(Tabel 1). In de RIA populatie zijn normale IGF-1 waarden bereikt door 85% en 79% van de patiënten behandeld met pegvisomant monotherapie en combinatietherapie.

Aanvullend bewijs voor de effectiviteit van pegvisomant komt uit een observationele studie (ACROstudy). In 2014 beschreven Freda et al. lange-termijn veiligheidsgegevens van pegvisomant monotherapie maar rapporteerden tevens het effect op IGF-1.<sup>21</sup> De meeste patiënten hadden voordat zij pegvisomant gebruikten andere (medicamenteuze) behandeling gehad. Onder 153 patiënten bij wie behandeling met pegvisomant 5 jaar is gevolgd, had 65,8% na 5 jaar genormaliseerde IGF-1.<sup>21</sup> Het dient opgemerkt te worden dat 15,5% van deze patiënten reeds genormaliseerde IGF-1 had bij aanvang van behandeling met pegvisomant. Om deze reden, en vanwege het hoge risico op bias van observationeel onderzoek, zijn deze studieresultaten niet opgenomen in Tabel 1.

#### Secundaire uitkomstmaat: tumorreductie

In de PAOLA trial is bij ongeveer 58% van de deelnemers tumormeting via MRI gedaan in het vooraf gespecificeerd tijdsbestek. Bij de studiearmen 40 mg pasireotide, 60 mg pasireotide en actieve controle betrof dit respectievelijk 42/65, 37/65 en 36/68 deelnemers. Onder de patiënten waarvan de MRI gegevens gepresenteerd zijn is tumorreductie van >25% is bereikt bij 28,8%, 18,9% en 2,8% in de drie studiearmen (Tabel 1).<sup>17</sup> Met de ITT populatie als noemer zijn deze percentages 18,5%, 10,8% en 1,5%.<sup>18</sup> Het effect is niet getoetst of geschat.

Pegvisomant heeft geen effect op tumorsuppressie.<sup>5</sup> Het risico op tumorgroei onder pegvisomant wordt beschreven onder de ongunstige effecten.

### Secundaire uitkomstmaat: kwaliteit van leven

In de PAOLA trial is kwaliteit van leven gemeten met AcroQoL. Deze vragenlijst bestaat uit 22 vragen op fysieke en psychologische domeinen; het heeft een scoregebied van 0 tot 100.<sup>22</sup> De EMA acht de AcroQoL voldoende gevalideerd. Aan het begin van de studie waren AcroQoL scores in de behandelarmen met 40 en 60 mg pasireotide en actieve controle respectievelijk 59,9, 57,2 en 55,5.<sup>17</sup> Het verschil tussen de eind- en beginwaarden is vermeld in Tabel 1. Het effect van pasireotide ten opzichte van voorgesette behandeling met een SSA, op kwaliteit van leven, is niet getoetst of geschat. Het is niet duidelijk van hoeveel patiënten begin- en eindmetingen beschikbaar waren.

De eerder beschreven trial met pegvisomant gebruikte twee instrumenten om verandering in kwaliteit van leven te meten, AcroQoL en EQ-5D. AcroQoL is hierboven beschreven. EQ-5D is een generiek, gevalideerd instrument. In de behandelarmen met pegvisomant mono- en combinatietherapie zijn de veranderingen in kwaliteit van leven vermeld na 40 weken ten opzichte van het begin van de studie. Het aantal beschikbare metingen, en of het de ITT of RIA populaties betrof, wordt niet vermeld. De AcroQoL scores veranderen met ongeveer 3 punten in beide studiearmen (Tabel 1). Veranderingen in de EQ5-D waren volgens de auteurs verwaarloosbaar.<sup>14</sup> (Tabel 1)

Tabel 1: Gunstige effecten van pasireotide en pegvisomant (monotherapie of in combinatie met somatostatine-analoog) bij patiënten met volwassenen met acromegalie voor wie chirurgie geen optie is of niet is geslaagd en bij wie de ziekte onvoldoende onder controle is na behandeling met andere somatostatine-analoga

	<i>Gadelha et al. (PAOLA studie)<sup>18</sup> en EPAR<sup>17</sup>. Eindpunt 24 weken</i>				<i>Trainer et al.,<sup>14</sup> Eindpunt 40 weken. Geen gerandomiseerde referentiegroep.</i>	
	<i>pasireotide 40 mg (n =65 ITT )</i>	<i>pasireotide 60 mg (n =65 ITT)</i>	<i>Octreotide 30 mg of 120 mg lanreotide (n = 68 ITT)</i>	<i>Effect</i>	<i>Pegvisomant (n=25 ITT)</i>	<i>Pegvisomant en octreotide (n=26 ITT)</i>
<i>primaire eindpunt</i>						
Biochemische beheersing: GH<2,5 µg/l en IGF-1 genormaliseerd voor leeftijd en geslacht	10/65 (15,4%)	13/65 (20,0%)	0/68 (0%)	OR 16,63 (3,32 tot ∞), p=0,0006  OR 23,03 (4,72 tot ∞), p<0,0001		
Biochemische beheersing: IGF-1 genormaliseerd voor leeftijd					14/25 (56%)	16/26 (62%)
<i>secundaire eindpunten</i>						
Percentage patiënten met tumorreductie >25% <sup>a</sup>	12/42 (28,6%)	7/37 (18,9)%	1/36 (2,8%)	Niet vermeld		
Gemiddelde verandering in kwaliteit van leven, AcroQoL (SD)	1,1 (?)	4,7 (?)	0,7 (?)	Niet vermeld	3,4 (10,12)	2,7 (10,98)
Verandering in EQ5D					'Verwaarsloosbaar'	'Verwaarsloosbaar'

<sup>a</sup> De noemer is het aantal patiënten met MRI's uitgevoerd binnen het tijdsbestek volgens het studieprotocol.

### 3.2.2

#### Discussie

##### Biochemische beheersing

Een fase III gerandomiseerde, gecontroleerde studie liet zien dat bij patiënten met onvoldoende respons op een SSA, pasireotide effectiever was dan doorbehandeling met de eerder gebruikte SSA voor het bereiken van biochemische beheersing van de acromegalie, gedefinieerd als  $\text{GH} < 2,5 \mu\text{g/L}$  en genormaliseerde IGF-1. Na 6 maanden hadden 15,4% en 20,0% van de patiënten behandeld met pasireotide 40 en 60 mg biochemische beheersing van de acromegalie, terwijl niemand in de controlegroep dit had ( $p=0,0006$  en  $p<0,0001$ ).

Deze studie was alleen geblindeerd voor de dosering van pasireotide maar de EMA acht het risico op bias beperkt omdat het primaire eindpunt objectief was. Het verschil in aantal patiënten tussen de ITT en de PP populaties was klein (198 vs 181). Uitval uit de verschillende behandelarmen was vergelijkbaar (6,8 en 3 patiënten). De PP analyse en een LOCF sensitiviteitsanalyse gaven vergelijkbare resultaten ten aanzien van de primaire analyse. Een heranalyse met de later ingevoerde, strengere afkapwaarde voor GH liet een statistisch significant effect zien in de behandelarm met 60 mg pasireotide.

Resultaten uit een cross-over trial ondersteunen een effect van pasireotide na onvoldoende respons op een SSA (17% responders na 12 maanden). Deze trial had echter een behoorlijk risico op bias, met name vanwege subjectiviteit van inclusiecriteria en onduidelijkheid over waarom sommige patiënten niet gekozen hebben voor inclusie.

De duur van het behandelingseffect in patiënten die eerder onvoldoende reageerden op SSA's is niet rechtstreeks geanalyseerd. De EPAR vermeldt dat voorlopige data over een periode van 12 maanden wijzen op een blijvend effect. Relevant voor toekomstig onderzoek is dat na het opzetten van de registratiestudies, de grenswaarde voor normale GH verlaagd is van  $2,5 \mu\text{g/L}$  naar  $1 \mu\text{g/L}$ .<sup>5,6</sup>

Een directe vergelijking tussen pasireotide en pegvisomant op de biochemische beheersing van acromegalie wordt ten eerste bemoeilijkt door gebrek aan vergelijkende studies. Indirecte vergelijking van biochemische beheersing moet ook voorzichtig gemaakt worden, omdat succes op pasireotide aan twee criteria moet voldoen (GH en IGF-1) terwijl bij pegvisomant alleen IGF-1 normalisatie relevant is.

In een gecontroleerd, open-label onderzoek van 10 maanden bereikten 56% patiënten biochemische beheersing met pegvisomant monotherapie en 62% met pegvisomant en octreotide, in de ITT populatie. Een subgroepanalyse van patiënten waarvan alle metingen zijn verricht met een uniforme assay liet een nog hogere respons zien op zowel pegvisomant mono- als combinatietherapie. Daarnaast illustreert een observationele studie (ACROstudy) dat in een groep patiënten die 5 jaar is behandeld met pegvisomant monotherapie, 65,8% biochemische beheersing had van de acromegalie.

##### tumorreductie

Een fase III gerandomiseerde, gecontroleerde trial beschreef dat tumorreductie van  $>25\%$  vaker voorkwam bij patiënten behandeld met pasireotide 40 of 60 mg dan bij patiënten die doorgingen met de SSA waar zij eerder niet op reageerden. Er is echter een risico op bias omdat van een aanzienlijk aantal patiënten geen gegevens zijn gerapporteerd over tumorreductie. Het effect van pasireotide op tumorreductie is niet geschat of getoetst. Voor pegvisomant is een effect op tumorreductie niet aangetoond. Om die reden heeft de EMA, hoewel de gunstige (biochemische) effecten op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar waren ten opzichte van de SSA's. de indicatie van pegvisomant ingeperkt tot patiënten die onvoldoende effect hadden met SSA's.

##### Kwaliteit van leven

Het effect van pasireotide op kwaliteit van leven is gemeten met een gevalideerd meetinstrument, AcroQoL, in een fase III gerandomiseerde, gecontroleerde trial. Gemiddelde veranderingen zijn gerapporteerd maar geen standaarddeviaties, toetsing of schatting. De EPAR bespreekt deze resultaten niet. Er zijn geen aanwijzingen voor een groot effect. De



grootst gerapporteerde verandering was 4,7 bij de groep behandeld met pasireotide 60 mg.

De gerandomiseerde, gecontroleerde trial met pegvisomant mono- en combinatietherapie liet met de AcroQoL verbetering zien van ongeveer 3 punten in beide behandelarmen. Deze verbetering lijkt bescheiden, gezien het feit dat AcroQoL scores een range kunnen aannemen tussen 22 en 110.<sup>8</sup> Veranderingen gemeten met EQ5D waren verwaarloosbaar.

### 3.2.3 *Conclusie*

Bij patiënten die onvoldoende reageren op SSA's heeft pasireotide een klinisch relevant en mogelijk langdurig effect op biochemische beheersing van acromegalie. Dit is aangetoond op basis van een afkapwaarde voor GH van 2,5 µg/L, dat recent is verlaagd tot 1,0 µg/L. Het is momenteel niet mogelijk om een rechtstreekse vergelijking te maken met het effect van pegvisomant, dat geregistreerd is voor dezelfde indicatie.

Er is beperkt bewijs dat pasireotide een effect heeft op tumorreductie bij de geregistreerde indicatie. Het is niet aangetoond dat pegvisomant een effect heeft op tumorreductie.

Er is geen bewijs dat pasireotide een groot effect heeft op kwaliteit van leven bij de geregistreerde indicatie. Hetzelfde geldt voor pegvisomant.

## 3.3 **Ongunstige effecten**

### 3.3.1 *Evidentie*

#### pasireotide

De EMA heeft haar veiligheidsbeoordeling gebaseerd op 491 acromegaliepatiënten die blootgesteld zijn aan pasireotide. 55 patienten zijn gevolgd tot maximaal 2 jaar. Gezien de zeldzaamheid van acromegalie acht de EMA deze populatie groot genoeg voor de beoordeling van veiligheid. Daarbij houdt de EMA ook rekening met de aanzienlijke ervaring met andere SSA's. Vergeleken met andere behandelingen (octreotide en lanreotide) hadden met pasireotide behandelde patiënten vaker ernstiger bijwerkingen, vooral gerelateerd aan hyperglykemie.<sup>17</sup>

De bijwerkingen van pasireotide komen overeen met die van ander SSA's, behalve het risico van hyperglykemie dat vaker voorkomt. De meest voorkomende bijwerkingen waren diarree, cholelithiasis, hyperglykemie en diabetes mellitus. Graad-3 en -4 bijwerkingen waren meestal gerelateerd aan hyperglykemie. De meest frequent vermelde graad-3 of -4 laboratoriumafwijking was verhoogde nuchtere bloedglucosespiegel. Twee noodgevallen gerelateerd aan hyperglykemie zijn gemeld. De gemiddelde nuchtere plasmaglucose en het HbA<sub>1c</sub> bereikten hun maximale waarde in de eerste drie maanden van behandeling met pasireotide. De verhoging van nuchtere plasmaglucose en HbA<sub>1c</sub> is reversibel na het stoppen van de behandeling. Controle van bloedglucosespiegels wordt aanbevolen (zie sectie 3.5).<sup>23</sup>

Asymptomatische verhoging van lipase en amylase is waargenomen bij patiënten in het klinisch onderzoek. Meestal waren deze laaggradig en reversibel bij voortzetting van de behandeling. Pancreatitis is een mogelijke bijwerking van SSA's vanwege de associatie tussen cholelithiasis en acute pancreatitis.<sup>23</sup>

Verhogingen van leverenzymen waren grotendeels asymptomatisch, laaggradig en reversibel bij voortzetting van de behandeling. Controle van leverenzymen wordt aanbevolen (zie sectie 3.5).<sup>23</sup>

Aandoeningen van het maag-darmstelsel waren meestal mild, vereisten geen interventie en verbeterden bij voortzetting van de behandeling.<sup>23</sup>

#### pegvisomant

Systemische overgevoelighedsreacties waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties zijn gemeld uit postmarketinggebruik. Sommige patiënten moesten opgenomen worden in het ziekenhuis.<sup>24</sup>

Lage titer antilichamen tegen groeihormoon zijn waargenomen bij 17% van patiënten. De klinische betekenis hiervan is niet bekend.<sup>7</sup>

Reacties op de injectieplaats komen vaak voor, onder andere (reversibele) lipohypertrofie.<sup>5,7</sup> Wisseling van de injectieplaats wordt aanbevolen.<sup>24</sup>

Een recente richtlijn vermeldt dat tumorgroei is beschreven bij 3-5% van patiënten die pegvisomant gebruiken, maar dat het onduidelijk is of de oorzaak natuurlijk beloop dan wel een effect van behandeling is.<sup>5</sup>

Tabel 2: Ongunstige effecten van pasireotide vergeleken met pegvisomant monotherapie of in combinatie met somatostatine-analoog bij patiënten met volwassenen met acromegalie voor wie chirurgie geen optie is of niet is geslaagd en bij wie de ziekte onvoldoende onder controle is na behandeling met andere somatostatine-analoga

	<i>pasireotide</i> <sup>23</sup>	<i>pegvisomant (geselecteerd)</i> <sup>24</sup>
meest frequent		
Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )		
	hyperglykemie	antilichamen tegen groeihormoon
	diabetes mellitus	
	diarree	
	cholelithiasis	
Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )		
	anemie	reacties op de injectieplaats waaronder lipohypertrofie
	bijnierinsufficiëntie	abnormale leverfunctietesten
	hoofdpijn, duizeligheid	hyperglykemie
	sinus bradycardie, QT-verlenging	
	misselijkheid, opgezette buik, buikpijn	
	alopecia	
ernstig		
	galblaas-gerelateerd	allergische reacties
	hyperglykemie	
	hypocortisolisme	



### 3.3.2 *Discussie*

Pasireotide geeft een hoger risico op (ernstige) hyperglykemie dan octreotide. De CHMP acht het geruststellend dat de registratiestudies laten zien dat hyperglykemie geïnduceerd door pasireotide behandeld kan worden met standaard behandelalgoritmes voor diabetes. Nader onderzoek blijft wenselijk. Op grond van dit effect van pasireotide op bloedsuiker heeft de EMA geconcludeerd, dat hoewel pasireotide in direct vergelijkend onderzoek effectiever is dan octreotide bij niet voorbehandelde patiënten, de toepassing van pasireotide beperkt moet blijven tot patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met een behandeling met een ander SSA.

Bij de registratie van pegvisomant is geen vergelijkend onderzoek gedaan met een SSA. De EMA heeft derhalve geen conclusie kunnen trekken over een mogelijk effectverschil. Het grootste punt van zorg over de veiligheid van pegvisomant betrof tumorgrootte. De registratiestudies toonden geen effect aan van pegvisomant op tumorreductie. Derhalve is de toepassing van pegvisomant beperkt tot patiënten die niet voldoende reageren op een behandeling met een SSA of die deze behandeling niet verdragen.

### 3.3.3 *Conclusie*

Gebruik van pasireotide en pegvisomant gaat gepaard met doorgaans milde bijwerkingen. De ongunstige effecten van pasireotide zijn vergelijkbaar met de overige somatostatine analoga uitgezonderd het optreden van een hogere graad en frequentie van hyperglykemie bij intramusculair gebruik.

## 3.4 **Ervaring**

De ervaring met pasireotide is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met pasireotide vergeleken met pegvisomant monotherapie of in combinatie met somatostatine-analoog

	<i>pasireotide</i>	<i>pegvisomant monotherapie of in combinatie met somatostatine-analoog</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x

### 3.4.1 **Conclusie**

De ervaring met pasireotide is beperkt terwijl die met pegvisomant ruim is.

## 3.5 **Toepasbaarheid**

### *Contra-indicaties*

Pasireotide: ernstige leverfunctiestoornis.

Pegvisomant: geen

### *Specifieke groepen*

#### Pasireotide

Er zijn beperkte gegevens over patiënten ouder dan 65 jaar maar geen aanwijzingen dat de dosis voor hen aangepast moet worden. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis moet de dosis aangepast worden. Er zijn geen gegevens over veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij kinderen. Pasireotide wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens het gebruik van pasireotide.<sup>23</sup>

#### Pegvisomant

Voor oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig. Er is geen ervaring bij kinderen. Pegvisomant dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit beslist noodzakelijk is. Het mag niet gebruikt worden door vrouwen die borstvoeding geven.<sup>24</sup>

### *Interacties*

#### Pasireotide

Mogelijk verhogen sterke Pgp-remmers (bv. ketoconazol, ciclosporine, verapamil, claritromycine) de concentratie van pasireotide. Pasireotide kan de biologische beschikbaarheid van ciclosporine verminderen.<sup>7</sup>

Bij gelijktijdige toediening met pasireotide kan de dosis van insuline en antidiabetica (bv. metformine, liraglutide, vildagliptine) moeten worden aangepast (verlaagd of verhoogd).<sup>23</sup>

Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij het combineren van pasireotide met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen zoals klasse Ia-anti-aritmica (bv. kinidine, disopyramide), klasse III-anti-aritmica (bv. amiodaron, dronedaron, sotalol), tricyclische antidepressiva, sommige antipsychotica, bepaalde macrolide antibiotica, sommige chinolonen, bepaalde antihistaminica, antimalariamiddelen en enkele antimycotica. Hartslagfrequentie dient gemonitord te worden, met name aan begin, bij gelijktijdige toediening met anti-bradycardiemiddelen zoals bètablokkers, anticholinergica, bepaalde calciumantagonisten (bv. verapamil, diltiazem) of bepaalde anti-aritmica.<sup>7</sup>

#### Pegvisomant

Bij patiënten die insuline of bloedsuikerverlagende middelen gebruiken kan een dosisverlaging nodig zijn vanwege het effect van pegvisomant op de insulinegevoeligheid. Pegvisomant stoort de meting van groeihormoon in het serum.<sup>7</sup> Bij gebruik van pegvisomant dient er afgewogen te worden of de behandeling met SSA's moet worden voortgezet.<sup>24</sup>

### *Waarschuwingen en voorzorgen*

#### Pasireotide

Vóór de start van behandeling moet de glykemische status gecontroleerd worden. Zelfmonitoring van (nuchtere) glucosespiegels moet plaatsvinden in ieder geval wekelijks tijdens de eerste 2-3 maanden. Na staken van pasireotide moet de nuchtere bloedglucose en HbA1c gecontroleerd worden.

Leverfunctie dient gecontroleerd te worden vóór, tijdens en na staken van de behandeling. Behandeling met pasireotide staken indien geelzucht of andere verschijnselen optreden die suggestief zijn voor klinisch significante leverdisfunctie.

Zorgvuldige monitoring is aangewezen bij een hartaandoening en/of risicofactoren voor bradycardie. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij risicofactoren voor QT-verlenging.

Behandeling met pasireotide kan door een snelle (bijna) volledige respons resulteren in een voorbijgaand hypocortisolisme. Tijdelijke steroïden- (glucocorticoïd)substitutie therapie en/of dosisverlaging of onderbreking van de behandeling met pasireotide kan nodig zijn.

Remming van andere hypofysehormonen dan ACTH kan niet worden uitgesloten. Daarom moet vóór en periodiek tijdens behandeling de hypofysefunctie gecontroleerd worden.

Vanwege de toegenomen kans op cholelithiasis is echografisch onderzoek van de galblaas vóór en tijdens behandeling aan te bevelen.

#### pegvisomant

Hypothalamustumoren die groeihormoon uitscheiden kunnen soms groter worden en daarbij ernstige complicaties veroorzaken. Pegvisomant reduceert de tumorgrootte niet. Regelmatige controle van de grootte van de tumor is aangewezen. Een groeihormoondeficiëntie kan bij toepassing van pegvisomant bestaan ondanks hoge groeihormoon spiegels. Regelmatige controle (elke 4–6 weken) van de IGF-1 serumconcentraties is noodzakelijk. De IGF-1 waarden dienen te worden gehandhaafd binnen de voor leeftijd gecorrigeerde normaalwaarden. Verlaging van de IGF-1 waarden kan de vruchtbaarheid van vrouwen verhogen. De serumconcentraties van alanine-aminotransferase (ALAT) en aspartaattransaminase (ASAT) dienen te worden gecontroleerd met intervallen van 4–6 weken gedurende de eerste zes maanden van de behandeling of indien symptomen van hepatitis aanwezig zijn. Obstructieve galwegaandoeningen dienen te worden uitgesloten bij verhoging van ALAT of ASAT en bij patiënten die eerder behandeld werden met SSA's. Gebruik van pegvisomant dient te worden gestaakt als symptomen van leverziekte aanhouden. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en bij nier- of leverinsufficiëntie is niet vastgesteld.<sup>7</sup>

#### 3.5.1 *Conclusie*

Zowel pasireotide als pegvisomant zijn beperkt toepasbaar bij ernstige leverfunctiestoornissen. Voor pasireotide zijn ernstige leverfunctiestoornissen een contra-indicatie. Het gebruik van pegvisomant dient te worden beëindigd wanneer leverfunctiestoornissen optreden.

### 3.6 **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van pasireotide is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van pasireotide vergeleken met pegvisomant monotherapie of in combinatie met somatostatine-analoog

	<i>pasireotide</i> <sup>23</sup>	<i>pegvisomant monotherapie of in combinatie met somatostatine-analoog</i> <sup>24</sup>
Toedieningswijze	Diepe intramusculaire injectie	Subcutane injectie
Toedieningsfrequentie	Iedere 4 weken	dagelijks

### 3.6.1 *Discussie*

Pasireotide wordt maandelijks intramusculair geïnjecteerd worden door een zorgverlener. Pegvisomant wordt dagelijks (minder vaak bij combinatietherapie<sup>5</sup>) zelf geïnjecteerd, subcutaan. Pasireotide vereist in het begin van het gebruik intensievere monitoring dan pegvisomant.

### 3.6.2 *Conclusie*

Pasireotide heeft zowel voordelen als nadelen in gebruiksgemak ten opzichte van pegvisomant.

## 3.7 **Eindconclusie therapeutische waarde**

Pasireotide is, net zoals pegvisomant, effectief voor biochemische beheersing van acromegalie bij patiënten die, voor zover mogelijk, eerst geopereerd zijn en daarna onvoldoende reageerden op SSA's. De effectiviteit geldt voor een deel van de patiënten, bij pasireotide en pegvisomant. Er is zwak bewijs dat pasireotide tumorgroei reduceert en zwak bewijs dat bij een klein percentage patiënten dat pegvisomant gebruikt, de tumor groeit tijdens behandeling. Het belangrijkste effect van pasireotide ten opzichte van pegvisomant is het risico op hyperglykemie, dat in principe behandelbaar is. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van pasireotide zijn vergelijkbaar met die van pegvisomant. Er is meer ervaring met pegvisomant. Samengenomen heeft pasireotide gelijke therapeutische waarde als pegvisomant in de voorgestelde plaats in de behandeling. Langetermijn, rechtstreeks vergelijkend onderzoek wordt aanbevolen om het inzicht te vergroten in de therapeutische waarde van deze middelen ten opzichte van elkaar.



## 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.1 Oud advies

### 4.2 Nieuw advies

De toepassing van pasireotide komt bij acromegalie eerst in aanmerking indien met operatie, bestraling en andere somatostatine-analoga onvoldoende daling van de GH en IGF-1 waarde wordt bereikt of bij patiënten die deze behandeling niet tolereerden. Een belangrijke bijwerking van pasireotide is hyperglykemie die doorgaans behandelbaar is. Behandeling met pasireotide dient te worden geïnitieerd door een specialist met ervaring in de behandeling van acromegalie.



## 5 Literatuur

1. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:17.
2. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2:29-41.
3. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, et al. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:432-5.
4. Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4769-75.
5. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3933-51.
6. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:243-8.
7. Farmacotherapeutisch Kompas. 2015.
8. Samenvatting van de productkenmerken (Signifor). 2014.
9. EMA. Public summary of opinion on orphan designation: pasireotide for the treatment of Cushing's disease . 2015;EMA/COMP/455317/2009 Rev.2.
10. EMA. Public summary of opinion on orphan designation: pasireotide for the treatment of acromegaly . 2015;EMA/COMP/454500/2009 Rev.2.
11. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000;342:1171-7.
12. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001;358:1754-9.
13. Neggers SJ, van Aken MO, de Herder WW, et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3853-9.
14. Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, et al. 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;71:549-57.
15. Staal PC, Heymans J, Ligtenberg G, Derksen JTM, Couwenbergh BTLE. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. 2015;2014116583:
16. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8.
17. EMA. EPAR (Signifor/pasireotide). 2014; EMA/CHMP/524716/2014; Procedure No. EMEA/H/C/002052/X/0010.
18. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:875-84.
19. Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:791-9.
20. EMA. EPAR-Scientific discussion (Somavert/pegvisomant). 2004.
21. Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N, et al. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from a study. *Endocr Pract* 2015;21:264-74.
22. Badia X, Webb SM, Prieto L, et al. Acromegaly Quality of Life Questionnaire

- (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:13.
23. EMA. Samenvatting van de produktkenmerken Signifor. 2015.
  24. EMA. Samenvatting van de productkenmerken Somavert. 2014.
  25. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. *Pituitary* 2014;
  26. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, et al. Erratum to: Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. *Pituitary* 2015;
  27. Ezzat S, Gaspo R, Serri O, et al. A Canadian multi-centre, open-label long-term study of Pegvisomant treatment in refractory acromegaly. *Clin Invest Med* 2009;32:E265.
  28. Sesmilo G, Resmini E, Bernabeu I, et al. Escape and lipodystrophy in acromegaly during pegvisomant therapy, a retrospective multicentre Spanish study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:883-90.
  29. van der Lely AJ, Bernabeu I, Cap J, et al. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *Eur J Endocrinol* 2011;164:325-33.
  30. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3644-52.
  31. Buchfelder M, Schlaffer S, Droste M, et al. The German ACROSTUDY: past and present. *Eur J Endocrinol* 2009;161 Suppl 1:S3-S10.
  32. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1589-97.
  33. Bianchi A, Valentini F, Iuorio R, et al. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes. *J Exp Clin Cancer Res* 2013;32:40.
  34. Buchfelder M, Weigel D, Droste M, et al. Pituitary tumor size in acromegaly during pegvisomant treatment: experience from MR re-evaluations of the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2009;161:27-35.
  35. Grottoli S, Maffei P, Bogazzi F, et al. ACROSTUDY: the Italian experience. *Endocrine* 2015;48:334-41.
  36. Higham CE, Chung TT, Lawrance J, et al. Long-term experience of pegvisomant therapy as a treatment for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:86-91.
  37. Kepicoglu H, Hatipoglu E, Bulut I, et al. Impact of treatment satisfaction on quality of life of patients with acromegaly. *Pituitary* 2014;17:557-63.
  38. Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD, et al. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E251-E259.
  39. Van RK, Unuane D, Moens M, et al. Long-term follow-up results of multimodal treatment with initial surgical approach for acromegaly in a single center. *Acta Neurol Belg* 2013;113:49-54.

## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Patiëntkenmerken</b>	<b>Interventie en vergelijkende behandeling</b>	<b>Relevante uitkomstmaten</b>	<b>Commentaar, risk of bias</b>
Gadelha <sup>18</sup>	RCT; 24 wkn	198	Onvoldoende respons op SSA	Pasireotide 40 mg of 60 mg of voortzetting SSA	GH, IGF-1, tumorreductie van >25%, kwaliteit van leven	Laag risico op bias
Colao <sup>19</sup>	Cross-over extensiefase van RCT; 1 jr	81	Onvoldoende respons op octreotide tijdens eerste fase van een RCT	Pasireotide; geen vergelijkende behandeling	GH, IGF-1	Behoorlijk risico op bias (subjectieve inclusiecriteria en onduidelijk waarom sommige patiënten niet meededen)
Trainer 2009 <sup>14</sup>	RCT; 40 wkn	51	Onvoldoende respons op octreotide	Pegvisomant of pegvisomant + octreotide	IGF-1, kwaliteit van leven	Laag risico op bias
Freda 2014 <sup>21</sup>	Observationeel FU 5 jaar (deel van ACROstudy)	153	Meeste patiënten hadden andere (medicamenteuze) behandeling vóór pegvisomant	Pegvisomant monotherapie	Normalisatie IGF-1	Hoog risico op bias

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Neggers 2008 <sup>13</sup>	Kwaliteit van leven. Patiënten hadden genormaliseerde IGF-1 bij inclusie. Wel besproken i.h.k.v. wat is een relevante follow-up duur.
Sheppard 2014 <sup>25</sup> en erratum <sup>26</sup>	De patiënten die met pasireotide zijn behandeld hadden niet eerder SSA's geprobeerd.
Ezzat 2009 <sup>27</sup>	Observationele studie. Gemengde populatie met pegvisomant mono- en combinatietherapie.
Sesmilo 2014 <sup>28</sup>	Observationele studie. Gemengde populatie met pegvisomant mono- en combinatietherapie.
Van der Lely 2011 <sup>29</sup>	Langere follow-up van (deel van) deze patiënten later gepubliceerd (Neggers 2014 <sup>30</sup> )
Neggers 2014 <sup>30</sup>	Observationele studie, gemengde populatie met pegvisomant mono- en combinatietherapie, grote spreiding in follow-up, uitkomstmaat IGF-1 normalisatie op enig moment
Buchfelder 2009 <sup>31</sup>	Data opgenomen in ACROstudy
Van der Lely 2012 <sup>32</sup>	Data beschouwd in systematische review Katznelson 2014 <sup>5</sup>
Bianchi 2013 <sup>33</sup>	Deel van de data opgenomen in ACROstudy
Buchfelder 2009 bis <sup>34</sup>	Data opgenomen in ACROstudy
Grottoli 2015 <sup>35</sup>	Deel van de data in ACROstudy
Higham 2009 <sup>36</sup>	Data beschouwd in systematische review Giustina 2014 <sup>6</sup>
Kepicoglu 2013 <sup>37</sup>	Kwaliteit van leven gemeten bij allerlei medicamenteuze behandelingen. Follow-up te kort (vanaf 2 maanden)
Marazuela 2011 <sup>38</sup>	Data beschouwd in systematische review Katznelson 2014 <sup>5</sup>
Van Rompaey 2013 <sup>39</sup>	Observationeel met diverse behandelingen.

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA	2015	Samenvatting van de productkenmerken pasireotide <sup>23</sup>
EMA	2014	European Public Assessment Report (EPAR) pasireotide <sup>17</sup>
EMA	2014	Samenvatting van de productkenmerken pegvisomant <sup>24</sup>
EMA	2004	EPAR-Scientific discussion (Somavert/pegvisomant) <sup>20</sup>
Zorginstituut	2015	Farmacotherapeutisch Kompas <sup>7</sup>
Badia et al.	2004	Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). Health Qual Life Outcomes <sup>22</sup>
Endocrine Society	2014	Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline <sup>5</sup>
Acromegaly Consensus Group	2014	Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly <sup>6</sup>





## **Agendapunt 7 pasireotide (Signifor®), 1A**

### FT-rapport

#### Inleiding

5 Het betreft de eerste bespreking. Pegvisomant is opgenomen in de behandelrichtlijnen als  
tweedekeus behandeling; het is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met  
acromegalie, met onvoldoende reactie op een operatie en/of bestralingstherapie en bij wie  
medische behandeling met somatostatine-analogen de IGF-I waarden niet normaliseerde of  
10 die deze behandeling niet tolereerden. Pasireotide is geregistreerd voor de behandeling van  
volwassen patiënten met acromegalie voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een  
operatie niet curatief is geweest en die onvoldoende gereguleerd zijn met een behandeling  
met een andere somatostatine-analoog.

Het Zorginstituut adviseert om pasireotide voor patiënten met acromegalie op te nemen in  
het basispakket op bijlage 1A, in een nieuw te vormen cluster met pegvisomant.

#### 15 FT-rapport

##### Discussie

De referent kan zich vinden in de concept conclusies, maar heeft nog wel een aantal  
opmerkingen. Er is beperkt onderzoek beschikbaar. De referent merkt op dat er geen enkel  
effect op kwaliteit van leven in de studies is te zien. Reden hiervoor zou kunnen zijn dat de  
20 follow-up van de onderzoeken te kort is (maximaal 40 weken). De twee middelen worden  
geclusterd terwijl de middelen verschillende eigenschappen hebben. Pasireotide remt de  
tumorgroei terwijl het lijkt dat door pegvisomant de tumor niet slinkt. De vraag van de  
referent is of de effecten van de middelen op de lange termijn verder uit elkaar gaan lopen  
waardoor de middelen op lange termijn niet meer gelijkwaardig zijn?

25 De referent stelt voor om voor de term 'moderate' bij 'kwaliteit van bewijs' een Nederlandse  
term te gebruiken. Verder merkt de referent op dat in de PAOLA trial de patiëntengroep die  
het goed op het middel doet, gebruikt wordt als controlegroep voor de bijwerkingen van  
pegvisomant. Is dit wel juist, omdat het een andere patiëntengroep betreft?

30 In het rapport staat dat de effecten van de ITT populatie in de PAOLA trial niet getoetst of  
geschat zijn. Waarom is dit niet gebeurd? Het gaat om een relevantie uitkomstmaat. De  
referent stelt voor dat, als dit mogelijk is, het Zorginstituut dit berekent en deze informatie  
alsnog aan het rapport toevoegt.

35 De tweede referent kan zich vinden in de conclusies in het FT-rapport en het concept-advies  
over de therapeutische waarde. De nadelige effecten van het middel zijn groot en dit is ook  
de reden dat het middel alleen als tweedelijnsbehandeling is geregistreerd. De referent  
onderschrijft de positie van het middel.

Een ander WAR-lid heeft schriftelijk aangegeven het eens te zijn met de conclusies van het  
rapport en het conceptadvies.

#### FT-rapport

#### 40 Advies van de WAR aan het Zorginstituut

Het concept-advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat pasireotide een gelijke  
therapeutische waarde heeft ten opzichte van pegvisomant al dan niet in combinatie met een  
somatostatine-analoog, bij de behandeling van volwassenen met acromegalie voor wie  
chirurgie geen optie is of niet is geslaagd en bij wie de ziekte onvoldoende onder controle is  
45 na behandeling met andere somatostatine-analoga.