

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE ALGATAMISEKS
VAJALIKUD ANDMED**

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Endokrinoloogia Selts
Postiaadress	L. Puusepa 8, 51014 Tartu
Telefoni- ja faksinumber	7374338
E-posti aadress	vallo.volke@ut.ee
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Prof. Vallo Volke

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Akromegaalia hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Tervishoiuteenust koodiga XXX tähistatud ravimiga rakendatakse patsiendi kohta maksimaalselt 13 korda aastas tingimusel, et varasem ravi esimese põlvkonna somatostatiini analoogi maksimaalse annusega ei ole taganud piisavat haiguse ohjet (IGF-1 püsib > 130% eakohasest normist vaatamata eelnevale ravile teenusega 339R).
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

	<input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu Teenuse kujundamine kulupõhiseks
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Taotleme teenuse kasutamist akromegaalia raviks.

Akromegaalia korral on ravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga (SSA) üks osa selle haruldase ja raske haiguse kompleksravist. Esmavaliku meetodiks on kirurgiline ravi. SSA ravi kasutatakse, kui kirurgiline ravi ei ole taganud haiguse remissiooni või kirurgiline ravi ei ole kasvaja suurte mõõtmete tõttu kasutatav.

SSA ravil on 2 peamist eesmärki:

1. Vähendada hüpofüüskasvaja mõõtmeid/ vältida kasvaja suurenemist.
2. Saavutada haiguse biokeemiline remissioon: tavaliselt defineeritakse seda normaalse kasvuhormooni (GH) taseme ja ea normile vastava IGF-1 taseme saavutamiseega.

Seega on igal ravitaval patsiendil konkreetne ravieesmärk (GH/ IGF-1 taseme normaliseerumine), mis tuleb raviga saavutada.

Biokeemilise remissiooni saavutamine on väga oluline, kuna sellega kaasneb akromegaaliast põhjustatud kõrgeenenud suremuse langus tavapärasele tasemele (Holdaway et al., 2008).

Taotlus käsitleb teise põlvkonna somatostatiini analoogi (pasireotiid LAR, edaspidi taotluses tähistatud kui pasireotiid) kasutamist patsientidel, kelle haigus ei allu ravile esimese põlvkonna SSA-ga (oktreotiid LAR ja lanreotiid). Arvestades uue ravimi hinda ning patsientide kaasamise kriteeriume kliinilistesse uuringutesse peame sobivaks kriteeriumiks pasireotiid-raviga alustamiseks IGF-1 väärtuse jäämist >130% eakohasest normist.

Pasireotiid on eelmise põlvkonna ravimitest erineva selektiivsusega somatostatiini retseptori alatüüpide suhtes ning on randomiseeritud kontrollitud kliinilistes uuringutes andnud parema raviefekti (efektiivsus 50% kõrgem, kui 1. põlvkonna ravimitel).

Kuna ravim on eelmise põlvkonna analoogidest kallim, on seda mõistlik kasutada teise valiku ravimina.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

3.2. *teenuse tõendus põhisis avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;*

Teenuse näidustuseks on vaid akromegaalia.

Pasireotiidi kasutamise efektiivsust on hinnatud kahes randomiseeritud, aktiivset ravi saava kontrollgrupiga prospektiivses uuringus:

1. Üheaastases topeltpimedas uuringus võrreldi pasireotiidi (algannus 40mg/kuus; n=176) ja oktreotiid LAR-i (algannus 20mg/kuus; n=182) efektiivsust akromegaalia patsientidel.

Pasireotiid oli oktreotiidist efektiivsem biokeemilise ohje saavutamiseks (vastavalt 31,3% ja 19,2 % patsientidest; šansside suhe 1,94). (Colao et al., 2014).

2. Pooleaastasess randomiseeritud uuringusse haarati 198 akromegaalia patsienti, kellel ravi foonil oktreotiid LAR-iga/ lanreotiidiga maksimaalses annuses ei saavutatud haiguse biokeemilist ohjet (IGF-1>130% eakohasest normist. 1/3 patsientidest jätkas ravi 1. põlvkonna SSA-ga; 1/3 kasutas pasireotiidi annust 40mg kuus ja 1/3 60 mg kuus.

Haiguse biokeemiline remissioon (IGF-1 ja kasvuhormooni normaliseerumine) saavutati 0% kontrollgrupi, 15% pasireotiidi 40mg kasutanud patsientidel ja 20% pasireotiidi 60 mg grupis (Gadelha et al., 2014). Antud taotluse kontekstis on peamine võrdlusravim pegvisomant, mis mõjutab soodsalt vaid IGF-1 taset. Seetõttu on asjakohane välja tuua ka IGF-1 taseme normaliseerumise tulemused: 0% kontrollgrupis, 25% ja 26% pasireotiidi gruppides.

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori (te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet⁷</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgimise periood</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
1.	(Colao et al., 2014)	B	358 akromegaalia patsienti	Pasireotiid 40mg või 60 mg 1 x kuus.	GH ja IGF-1 normaliseerumine	Kasvaja mõõdud	Oktreotiid LAR	1 aasta
2.	(Gadelha et al., 2014)	B	198 SSA-ga ravitud akromegaalia patsienti, kelle	Pasireotiid 40mg või 60 mg 1 x kuus.	GH/IGF-1 normaliseerumine	Kasvaja mõõdud	1. põlvkonna SSA	24 nädalat

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhine on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

			<i>ravieesmärk saavutamata</i>					
3.	(Trainer et al., 2000)	B	112 akromegaaliga patsienti	Pegvisomant 10,15,20 mg päevas	IGF-1 normaliseerumine		platseebo	3 kuud

3.3. *teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;*

Kuna tegemist on haruldase haigusega, siis enamikes riikides, sh Eestis, spetsiifilised rahvuslikud ravijuhised puuduvad. Seega järgivad spetsialistid rahvusvahelisi juhiseid: **Endocrine Society 2014** (Katznelson et al., 2014); **AACE 2011** (American Association of Clinical Endocrinologist) (Katznelson and Atkinson, 2011) ja **Acromegaly consensus group 2014** (Giustina et al., 2014).

Ravi pikatoimelise SSA analoogiga on kõigis juhistes paigutatud 2. valiku raviks pärast operatiivset ravi. Pasireotiidi tuleb siinkohal käsitleda lihtsalt kui uuemat ja efektiivsemat SSA-d.

Kuna tegemist on väga uue molekuliga, siis mainib selle võimalikku kasutamist vaid uusim ravijuhis (Endocrine Society).

3.4. *teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;*

Nii Eestis kui maailmas puudub oluline ravikogemus väljaspool kliinilisi uuringuid.

Eesti keskused pasireotiidi uuringus ei osalenud.

3.5. *Meditšiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,*

Alternatiiviks sellel haigete grupil on kasvuhormooni antagonisti (pegvisomant) kasutamine.

Pasireotiidi efektiivsust ei ole kliinilistes uuringutes otseselt pegvisomandiga võrreldud. Võrdluseks tuleb siis vaadelda ravimite efektiivsust erinevate uuringute vahel, kuid suhteliselt sarnastel patsiendigruppidel.

Pegvisomandi eeliseks on tõendatult suurem efektiivsus IGF-1 taseme normaliseerumise saavutamisel: kontrollitud kliinilises uuringus 82% (Trainer et al., 2000); patsientide registril põhinevas vaatlusuuringus 68% (Van Der Lely et al., 2012).

Pasireotiidiga saavutati patsientidel, kes ei allunud ravile 1. Põlvkonna SSA-ga, IGF-1 taseme normaliseerumine kuni 26% patsientidest (Gadelha et al., 2014).

Pasireotiidi eelisteks pegvisomandi ees on:

1. mugavam manustamine (1 kord kuus vs. 1 kord päevas).
2. pasireotiid normaliseerib nii IGF-1 kui kasvuhormooni taseme; pegvisomantravi foonil kasvuhormoonitase pigem suureneb.

3. pasireotiid vähendab kasvaja mõõtmeid, pegvisomantravi foonil kasvaja mõõtmed ei vähene, üksikutel juhtudel võib kasvaja suurened.

Kuna tegemist on selgelt mõõdetava ravitulemusega, siis jäävad pasireotiidravile vaid patsiendid, kellel see ravim on piisavalt efektiivne.

3.6. *teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;*

Uus teenus on seotud teenusega 339R. Uus teenus asendab teenust 339R patsientidel, kelle ravis ei saavutata esimese põlvkonna ravimiga piisavat haiguse ohjet. Juhul kui ravi pasireotiidiga on efektiivne, asendab uus teenus teenust 204 R (Ravi pegvisomantiga).

3.7. *teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;*

Teenus puudutab vaid endokrinolooge

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Patsientidel, kes ei ole saavutanud 1. põlvkonna SSA kasutamisega piisavat haiguse ohjet alustatakse prooviravi pasireotiidiga. Kolme ravikuu järel on selge, kas patsient saavutab pasireotiidiga piisava efekti. Ravi jätkatakse vaid patsientidel, kellel ravim on efektiivne.

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saada tulemus	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
1	2	3	4	5
Uuring 2 (Gadelha et al., 2014)	Haiguse biokeemiline ohje (IGF-1 ja kasvuhormooni normaliseerumine) IGF-1normaliseerumine Kasvaja mõõtmete vähenemine enam kui 25%	20% patsientidel 26% patsientidel 15% patsientidel		
(Trainer et al., 2000)(Van Der Lely et al., 2012)	Haiguse biokeemiline ohje (IGF-1 ja kasvuhormooni normaliseerumine) IGF-1normaliseerumine Kasvaja mõõtmete vähenemine enam kui 25%		0% 60-80% 0%	

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 5.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Pasireotiidi kõrvaltoimed uuringus 1 (Colao et al., 2014)

>10% patsientidest esinenud kõrvaltoimed võrrelduna Oktreotiid LAR-i grupiga

	Pasireotiid LAR	Oktreotiid LAR
	n = 178*	n = 180*
	n (%)	n (%)
Kõhulahtisus	70 (39.3)	81 (45.0)
Hüperglükeemia	51 (28.7)	15 (8.3)
Sapikivid	46 (25.8)	64 (35.6)
Suhkurtõbi	34 (19.1)	7 (3.9)
Peavalu	33 (18.5)	46 (25.6)
Kõhuvalu	32 (18.0)	40 (22.2)
Alopeetsia	32 (18.0)	35 (19.4)
Nasofarüingit	28 (15.7)	28 (15.6)
Iiveldus	24 (13.5)	39 (21.7)
Kreatiinkinaasi taseme tõus	23 (12.9)	21 (11.7)
Kõhupuhitus	21 (11.8)	21 (11.7)
Artralgia	17 (9.6)	22 (12.2)
Väsimus	17 (9.6)	18 (10.0)
Uimasus	17 (9.6)	19 (10.6)
Seljavalu	14 (7.9)	20 (11.1)

*2 patsienti, kes randomiseeriti oktreotiid LAR ravigruppi said vea tõttu pasireotiid LAR ravi. Need 2 patsienti lisati pasireotiid LAR ravigruppi ohutuse analüüsis.

Pasireotiid kõrvaltoimed uuringus 2 (Gadelha et al., 2014) (PAOLA)

	pasireotiid		kontrollgrupp (n=66)
	40 mg (n=63)	60 mg (n=62)	
Hüperglükeemia	21 (33%)	19 (31%)	9 (14%)
Diabeet	13 (21%)	16 (26%)	5 (8%)
Diarröa	10 (16%)	12 (19%)	3 (5%)
Kolelitiaas	6 (10%)	8 (13%)	9 (14%)
Peavalu	9 (14%)	2 (3%)	3 (5%)
Nasofarüingit	4 (6%)	7 (11%)	2 (3%)
Kõhuvalu	5 (8%)	5 (8%)	2 (3%)
Glükoosi tolerantsushäire	2 (3%)	3 (5%)	4 (6%)
Iiveldus	2 (3%)	4 (6%)	2 (3%)
Aneemia	4 (6%)	2 (3%)	2 (3%)
Pearinglus	5 (8%)	1 (2%)	2 (3%)
Glükoositaseme kõrgenemine	3 (5%)	4 (6%)	0
Hüpoglükeemia	2 (3%)	4 (6%)	0
Alopeetsia	1 (2%)	4 (6%)	0
I astme av blokaad	4 (6%)	0	0

Pegvisomandi kõrvaltoimed (>10% patsientidel):

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Pegvisomant 10 mg (%)	Pegvisomant 15 mg (%)	Pegvisomant 20 mg (%)	Platseebo (%)
3	Ülemiste hingamisteede nakkus	5 (16)	5 (19)	4 (15)	5 (18)
	Peavalu	4 (12)	3 (12)	2 (8)	3 (11)
	Süstekoha reaktsioon	0	2 (8)	1 (4)	3 (11)
	Valu	2 (6)	2 (8)	1 (4)	4 (14)
	Kõhulahtisus	1 (3)	1 (4)	0	4 (14)
	liveldus	1 (3)	0	2 (8)	4 (14)
	Kõhukinnisus	0	0	1 (4)	3 (11)

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Ravimite kõrvaltoimetel ei ole märkimisväärset mõju, mis vajaks sellel patsientide grupil olulist lisaravi.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Pole kliiniliselt olulist erinevust alternatiivide vahel

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Arvestades selgeid, ravijuhistes kokku lepitud ravieesmärke ja teenuse väga täpset positsioneerimist raviskeemis, on teenuse väär-, ala- ja liigkasutamine vähetõenäoline.

4.6.patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Iga patsiendi ravivastus on individuaalne, see pole ennustatav ja selgub alles prooviravi (3 kuud) käigus, samas on soovitud ravieesmärk täpselt kokku lepitud ja täpselt mõõdetav.

5. Vajadus

5.1.Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Eeldatav patsientide arv, kellel saavutatakse pasireotiidiga piisvalt hea raviefekt on esimesel aastal 3 ja igal järgneval aastal lisandub 1-2.

6 patsiendi puhul piirdub kasutamine 3-kuuse prooviraviga ja juhul kui ravim ei ole piisavalt efektiivne, alustatakse ravi kasvuhormooni antagonistiga.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t *2017	Patsientide arv aastal $t+1$ 2018	Patsientide arv aastal $t+2$ 2019	Patsientide arv aastal $t+3$ 2020
1	2	3	4	5
<i>akromegaalia</i>	<i>3 patsienti</i>	<i>4-5 patsienti</i>	<i>5-7 patsienti</i>	<i>6-9 patsienti</i>

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse maht vastab tabelile 5.1

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t	Teenuse maht aastal $t+1$	Teenuse maht aastal $t+2$	Teenuse maht aastal $t+3$
1	2	3	4	5

6. Taotletava teenuse kirjeldus
Sama, mis teenusel 339R
6.1. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu; Sama, mis teenusel 339R
6.2. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes; Sama, mis teenusel 339R

7. Nõuded teenuse osutajale
7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm); Sama, mis teenusel 339R
7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; Sama, mis teenusel 339R
7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus; Sama, mis teenusel 339R
7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; Sama, mis teenusel 339R
7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele. Sama, mis teenusel 339R

8. Kulutõhusus
8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; Tegemist on äsja heakskiidetud ravimiga ja ravimi hind on hetkel indikatiivne. Antud teenuse puhul võiks kaaluda ka riskijagamise skeemi kasutamist. Teenuse hinnaks kujuneb EUR 40 mg annuse korral ja EUR 60 mg annuse korral. Uue teenuse rakendamisel asendab see konkreetsel patsiendil teenuse 204 R (Ravi pegvisomantiga). Teenuse 204R arvutuslik kulu kuus on 3159 EUR-i (ravi 30 päeva jooksul annusega 18mg).

Teenuse maht vastab tabelile 5.1

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t 2007	Teenuse maht aastal $t+1$	Teenuse maht aastal $t+2$	Teenuse maht aastal $t+3$
1	2	3	4	5
akromegaalia ravi 2. põlvkonna SSA-ga (EUR)	3 patsienti	4 patsienti	6 patsienti	7 patsienti
Teenuse 204 R arvutuslik kulu (EUR)	113724	151632	227448	265356
Lisakulu (EUR)	4248	5664	8496	9877

8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Sellised kulud antud teenusega seoses puuduvad, alternatiivsed teenused puuduvad.

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Ei muutu

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Erinevused puuduvad

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Patsiendi omaosalus ei ole otstarbekas.

10. Esitamise kuupäev	29.dets 2015
11. Esitaja nimi ja allkiri	Vallo Volke

12. Kasutatud kirjandus

- Colao, A., Bronstein, M.D., Freda, P., Gu, F., Shen, C.C., Gadelha, M., Fleseriu, M., Van Der Lely, A.J., Farrall, A.J., Hermosillo Reséndiz, K., Ruffin, M., Chen, Y., Sheppard, M., 2014. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: A head-to-head superiority study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 791–799. doi:10.1210/jc.2013-2480
- Gadelha, M.R., Bronstein, M.D., Brue, T., Coculescu, M., Fleseriu, M., Guitelman, M., Pronin, V., Raverot, G., Shimon, I., Lievre, K.K., Fleck, J., Aout, M., Pedroncelli, A.M., Colao, A., 2014. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *lancet. Diabetes Endocrinol.* 8587, 1–10. doi:10.1016/S2213-8587(14)70169-X
- Giustina, A., Chanson, P., Kleinberg, D., Bronstein, M.D., Clemmons, D.R., Klibanski, A., van der Lely, A.J., Strasburger, C.J., Lamberts, S.W., Ho, K.K.Y., Casanueva, F.F., Melmed, S., 2014. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat. Rev. Endocrinol.* 10, 243–8. doi:10.1038/nrendo.2014.21
- Holdaway, I.M., Bolland, M.J., Gamble, G.D., 2008. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* 159, 89–95. doi:10.1530/EJE-08-0267
- Katznelson, L., Atkinson, J.L.D., 2011. AACE Guidelines.
- Katznelson, L., Laws, E.R., Melmed, S., Molitch, M.E., Murad, M.H., Utz, A., Wass, J. a. H., 2014. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, jc.2014–2700. doi:10.1210/jc.2014-2700
- Trainer, P.J., Drake, W.M., Katznelson, L., Freda, P.U., Herman-Bonert, V., van der Lely, A.J., Dimaraki, E. V, Stewart, P.M., Friend, K.E., Vance, M.L., Besser, G.M., Scarlett, J.A., Thorner, M.O., Parkinson, C., Klibanski, A., Powell, J.S., Barkan, A.L., Sheppard, M.C., Malsonado, M., Rose, D.R., Clemmons, D.R., Johannsson, G., Bengtsson, B.A., Stavrou, S., Kleinberg, D.L., Cook, D.M., Phillips, L.S., Bidlingmaier, M., Strasburger, C.J., Hackett, S., Zib, K., Bennett, W.F., Davis, R.J., 2000. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant., *The New England journal of medicine.* doi:10.1056/NEJM200004203421604
- Van Der Lely, A.J., Biller, B.M.K., Brue, T., Buchfelder, M., Ghigo, E., Gomez, R., Hey-Hadavi, J., Lundgren, F., Rajjicic, N., Strasburger, C.J., Webb, S.M., Koltowska-Haggstrom, M., 2012. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: Comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 1589–1597. doi:10.1210/jc.2011-2508