



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 95/2011 z dnia 7 listopada 2011 r.
w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia
gwarantowanego „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu
produktu leczniczego zawierającego substancję czynną lanreotidum
(Somatuline Autogel®)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel®)”.

Uzasadnienie

Z uwagi na popartą dowodami naukowymi oraz opiniami ekspertów skuteczność lanreotydu (Somatuline Autogel) we wskazaniu „akromegalia” Rada uznała za uzasadnione dalsze finansowanie leczenia tym preparatem ze środków publicznych. Rada podtrzymuje tym samym stanowisko z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania lanreotydu w leczeniu akromegalii u dorosłych.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Somatuline Autogel® (lanreotyd) w leczeniu pacjentów z akromegalią” nr AOTM-OT-0317.²

Rada Konsultacyjna przyjęła uchwałę nr 45/12/2008 z dnia 10.09.2008 r. rekomendującą finansowanie ze środków publicznych lanreotydu (Somatuline Autogel®) w leczeniu akromegalii i gigantyzmu.

Problem zdrowotny

Akromegalia (kod ICD-10: E22.0 – akromegalia i gigantyzm przysadkowy) to zaburzenie hormonalne, spowodowane nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH, somatotropiny), głównie przez gruczolak przysadki wywodzący się z komórek somatotropowych. Nadmierne produkowanie GH może być także (<1% przypadków) wynikiem pobudzenia przysadki przez somatoliberynę ektopowo wydzielaną przez guz neuroendokrynną (rakowiak) oskrzela, przewodu pokarmowego lub trzustki. Schorzenie prowadzi do zwiększonej syntezy w wątrobie i tkankach obwodowych somatomedyn (głównie insulinopodobnego czynnika wzrostowego 1 - IGF-1), co warunkuje rozrost tkanek miękkich i kości. Do typowych objawów klinicznych związanych z akromegalią zalicza się powiększenie: twarzoczaszki (nosa, żuchwy, zatok czołowych), języka, rąk i stóp, obrzmienie tkanek miękkich, przyrost masy ciała oraz nadmierne owłosienie.⁴ Ponadto chorobie towarzyszą liczne problemy związane z układami: sercowo-naczyniowym (m.in. nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca), oddechowym, wewnątrzwydzielniczym (m.in. cukrzyca), pokarmowym, moczowo-płciowym, nerwowym i kostno-stawowym (m.in. zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze). Czas rozpoznania schorzenia jest długi, ok. 7-9 lat, więc większość chorych jest zdiagnozowana dopiero na etapie znacznego zaawansowania choroby.² Średnia długość życia osób z nieleczoną akromegalią jest krótsza o 10 lat, a śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i nowotworów jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej.^{3,4}



Częstość występowania akromegalii szacuje się na 50-70 przypadków na milion, zachorowalność w skali rocznej wynosi 4 osoby na 1 milion. W Polsce na akromegalię choruje ok. 2 000 osób.⁴

Obecna standardowa terapia

Obecnie w Polsce leczeniem pierwszego rzutu jest operacyjne usunięcie gruczolaka przysadki, będące jedyną formą leczenia dającą szansę na pełne wyzdrowienie. W przypadku braku zgody pacjenta, przeciwwskazań do operacji lub małego prawdopodobieństwa jej skuteczności oraz w leczeniu przedoperacyjnym stosuje się farmakoterapię analogami somatostatyny (tj. oktreotydem lub lanreotydem) o przedłużonym działaniu.² Przy braku możliwości leczenia chirurgicznego, po zabiegach makroskopowo niedoszczętnych lub w przypadku nieoperacyjnej wznowy stosuje się radioterapię.

Odnaleziono wytyczne dotyczące stosowania produktów Somatuline Autogel w leczeniu akromegalii zarówno polskie (Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne 2007 r.¹⁶), jak i światowe (np. American Association of Clinical Endocrinologists 2011 r.¹⁷, Acromegaly Consensus Group 2010 r.¹⁸, Panel ekspertów z Ameryki Południowej 2009 r.¹⁹, Panel ekspertów z Uniwersytetu w Istanbulu 2010 r.²⁰, Australian Prescriber 2009 r.²², French Pituitary Club, French Endocrinology Society 2009 r.²³, Health Canada 2007 r.²⁵, Panel ekspertów ze Stanów Zjednoczonych 2009 r.²¹, Panelu ekspertów z Rumunii 2008 r.²⁴). W wymienionych wytycznych stosowanie analogów somatostatyny jest zalecane na różnych etapach leczenia akromegalii.

W Polsce w leczeniu akromegalii finansowane są: Somatuline Autogel (lanreotyd), Sandostatin i Sandostatin LAR (oktreotyd).¹

Zgodnie z polskimi i zagranicznymi rekomendacjami klinicznymi w leczeniu akromegalii należy stosować długo działające analogi somatostatyny, dlatego jako świadczenie alternatywne dla Somatuline Autogel podmiot odpowiedzialny podaje Sandostatin LAR, który jest obecnie produktem dominującym na rynku.² Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie GH oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez gruczoły wydzielania wewnętrznego żołądka, jelit i trzustki (GEP).²

Opis świadczenia

Somatuline Autogel (Kod ATC: H01CB03 Hormony hamujące wzrost) zawiera substancję czynną lanreotyd, będącą analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny, o znacznie wyższej aktywności i dłuższym czasie działania. Lanreotyd jest inhibitorem różnych funkcji endokrynych, neuroendokrynych, egzokrynych oraz parakrynych, hamującym m.in. wydzielanie GH. Produkt występuje w postaci roztworu do wstrzyknięć w ampułko-strzykawce.²

Somatuline Autogel dopuszczono do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w dniu 29.04.2004 r. ze wskazaniem: „długotrwałe leczenie chorych na akromegalię, gdy poziom krążącego GH i/lub IGF-1 pozostaje nieprawidłowy po operacji i/lub radioterapii oraz u pacjentów, u których konieczne jest leczenie farmakologiczne z innych powodów. Celem postępowania terapeutycznego w akromegalii jest obniżenie poziomów GH i IGF-1, i o ile jest to możliwe, doprowadzenie ich do wartości prawidłowych. Jest wskazany w leczeniu objawów związanych z akromegalią oraz guzami neuroendokrynymi”.² Amerykańska FDA (Food and Drug Administration) zarejestrowała Somatuline Depot (lanreotyd) w 2007 r. w przewlekłym leczeniu pacjentów z akromegalią, którzy nie uzyskali odpowiedzi lub nie mogą być poddani operacji i/lub radioterapii. Nadała jej także status leku sierocoego.³¹

Somatuline Autogel jest finansowany ze środków publicznych: w ramach wykazów leków refundowanych we wskazaniu: akromegalia (opłata ryczałtowa)¹ i w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (w innych wskazaniach).³²

Efektywność kliniczna

Celem analizy klinicznej, dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu leczniczego Somatuline Autogel, była ocena skuteczności stosowania lanreotydu w leczeniu akromegalii. Populację stanowili dorośli pacjenci chorzy na akromegalię, komparatorem był Sandostatin LAR, a punktami końcowymi stężenie GH, stężenie IGF-1 w osoczu, masa guza i objawy

kliniczne akromegalii. Podmiot odpowiedzialny włączył do analizy sześć badań pierwotnych z lat 2004-2010^{9,10,11,12,13,14} (jedno randomizowane badanie kliniczne *cross over* i pięć prospektywnych sekwencyjnych) oraz cztery przeglądy systematyczne z lat 2008-2010^{5,6,7,8} oparte na włączonych do analizy badaniach pierwotnych, wśród których 3 miały wyłącznie charakter opisowy. Łączna liczba pacjentów w badaniach wynosiła poniżej 90 osób, horyzont czasowy badań wahał się od 24 tygodni do jednego roku. Pomimo że analiza efektywności klinicznej została uznana za zgodną z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, wskazano pewne ograniczenia i nieścisłości. Zakwalifikowane badania oceniono jako niskiej jakości, są to jednak jedyne dostępne dowody naukowe.

Dodatkowo do analizy włączono jedno odnalezione badanie retrospektywne¹⁵, które opublikowano po zakończeniu wyszukiwań w analizach podmiotu odpowiedzialnego.

Wyniki analizy, w której porównywano Somatuline Autogel i Sandostatin LAR, wskazują na podobną skuteczność obu terapii. W jednym z badań¹⁰ stwierdzono istotne statystycznie obniżenie średniego stężenia GH po zastosowaniu lanreotydu, w drugim⁹ zaś istotnie statystycznie wyższe różnice zmian GH podczas stosowania oktreotydu niż podczas podawania lanreotydu. W trzech badaniach^{10,11,14} stwierdzono istotne statystycznie obniżenie stężenia IGF-1 po zastosowaniu lanreotydu, a w jednym badaniu¹¹ istotny statystycznie wzrost odsetka chorych, którzy uzyskali kontrolę leczenia na zakończenie badania po podaniu lanreotydu w porównaniu do okresu początkowego po podaniu oktreotydu.

Bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie czterech badań pierwotnych^{9,11,12,13} włączonych do przeglądu, badania odnalezionego w wyniku własnego wyszukiwania¹⁵ oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W jednym z badań¹² miejscowe działania niepożądane (ból, obrzęk i zaczerwienienie) występowały istotnie statystycznie rzadziej po stosowaniu lanreotydu niż oktreotydu. Ponadto we wszystkich badaniach najczęściej obserwowane działania niepożądane były związane z układem pokarmowym oraz miejscem wstrzyknięcia. Badania przerwało w sumie 10 pacjentów z przyczyn głównie związanych z niepożądanym działaniem lanreotydu, brakiem skuteczności leczenia lub innymi powodami prawdopodobnie niezwiązanymi ze stosowaniem leku.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego wskazano bardzo często ($\geq 10\%$) występującą kamicę żółciową, biegunkę, ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, wzdęcia i ból głowy, często ($\geq 1\%$ do $<10\%$) bradykardię zatokową, hipo- lub hiperglikemię, anoreksję, zaburzenia tolerancji glukozy, zaparcia, zawroty głowy, zmęczenie, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, ból, zaczerwienienie, świąd, oraz podwyższony poziom bilirubiny, rzadko ($\geq 0,01\%$ do $<0,1\%$) ostre zapalenie trzustki, biegunkę tłuszczową, bolesne parcie na stolec, pogorszenie przebiegu cukrzycy, skórne reakcje alergiczne, łysienie, świąd, zwiększoną potliwość, senność, uderzenia gorąca, złe samopoczucie, obniżenie libido, guzek w miejscu wstrzyknięcia. Zaobserwowano także okazjonalne przypadki zapalenia trzustki związane ze stosowaniem leku.²

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę ekonomiczną będącą analizą minimalizacji kosztów związanych ze stosowaniem Somatuliny Autogel i Sandostatin LAR w leczeniu akromegalii. Przeprowadzono ją z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Jako horyzont czasowy przyjęto jeden miesiąc. Uwzględniono koszty nabycia i podania leków oraz równoważne terapeutycznie dawkowanie (wg danych z jednego badania klinicznego, jako najbardziej odzwierciedlającego sytuację w Polsce). Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych, uwzględniając zarówno różne scenariusze kosztu podania leku, jak i jego nabycia. Choć analiza ekonomiczna spełnia wymogi formalne zawarte w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych, to popełniono istotne błędy w założeniach dotyczących kosztów podania leków (dlatego pominięto je w dalszej części analizy) oraz odnaleziono błędy wyliczeń lub nie odnaleziono informacji nt. sposobu ich przeprowadzania.²

Według podmiotu odpowiedzialnego koszt nabycia leku w przeliczeniu na 1 chorego w okresie 28 dni dla Somatuline Autogel oszacowano na 4 123 zł, a dla Sandostatin LAR na 4 546,2 zł. W większości scenariuszy Somatuline Autogel był alternatywą tańszą niż Sandostatin LAR.

W analizie wpływu na budżet obliczono koszty ponoszone przez płatnika publicznego w ciągu czterech lat (2010-2013). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego. Populację chorych na akromegalię leczonych analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu w analizowanym horyzoncie czasowym oszacowano na 534-616 osób (trend rosnący). Odsetki pacjentów przyjmujących Sandostatin LAR i Somatuline Autogel obliczono według danych dotyczących liczby sprzedanych opakowań leku za okres styczeń-lipiec 2010 r. z IMS Polska oraz oszacowanej liczby pacjentów w latach 2010-2013. Oprócz scenariusza podstawowego, zakładającego brak zmian w udziale w rynku Somatuline Autogel i Sandostatin LAR w kolejnych latach, podmiot odpowiedzialny przeprowadził także pięć innych, uwzględniających różny poziom wzrostu udziału w rynku lanreotydu oraz różne koszty podania leków. Najbardziej prawdopodobnym scenariuszem wydaje się być ten, według którego udział w rynku produktu leczniczego Somatuline Autogel zwiększy się do 50% w 2013 r., dawkowanie pozostanie zaś jak w scenariuszu podstawowym.² W analizie popełniono błędy w założeniach dotyczących kosztów podania leków i dlatego pominięto je w dalszej części analizy. Przy dawce 120 mg Somatuline Autogel przyjęto założenie odnośnie podawania produktu w dłuższych odstępach czasu, którego nie uzasadniono w wiarygodny sposób, co zaniża koszty ponoszone przez płatnika publicznego. Dodatkowo założenia w poszczególnych scenariuszach nie odzwierciedlają rzeczywistych zmian na rynku analogów somatostatyny.²

W scenariuszu podstawowym koszty nabycia leków oszacowano w kolejnych latach na: 28,76 mln zł, 30,10 mln zł, 31,72 mln zł i 33,17 mln zł. W przypadku scenariusza najbardziej prawdopodobnego, w którym rośnie udział Somatuline Autogel na rynku, kwoty te oszacowano na: 28,76 mln zł, 30,10 mln zł, 31,71 mln zł i 33,16 mln zł. Porównanie dwóch scenariuszy ukazuje oszczędności dla płatnika publicznego w przypadku wzrostu udziału w rynku lanreotydu.

Lanreotyd jest refundowany w 21 krajach europejskich we wskazaniu: akromegalia i guzy neuroendokrynne². Odnaleziono pozytywne rekomendacje odnoszące się do finansowania produktu leczniczego ze środków publicznych z Francji²⁶, Wielkiej Brytanii²⁷, Kanady²⁸, Australii²⁹ i Nowej Zelandii³⁰.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski
Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

Piśmiennictwo

1. Załącznik 2 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 r. (Dz. U. z 2010 r. Nr 253, poz.1699) w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością.
2. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Somatuline Autogel® (lanreotyd) w leczeniu pacjentów z akromegalią” nr: AOTM-OT-0317. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, październik 2011
3. Krysiak R, Okopień B, Marek B. Postępy w leczeniu akromegalii. Pol. Merk. Lek., 2008; XXIV, 139, 59
4. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna. 2005; 1083-1086
5. Mazziotti G, Giustina A. Effects of lanreotide SR and Autogel on tumor mass in patients with acromegaly: a systematic review. Pituitary, 2010; 13:60-67

6. Castinetti F, Saveanu A, Morange I, Brue T. Lanreotide for the Treatment of Acromegaly. *Adv Ther*, 2009; 26(6):600-612
7. Murray RD, Melmed S. A Critical Analysis of Clinically Available Somatostatin. Analog Formulations for Therapy of Acromegaly. *J Clin Endocrin Metab*, 2008
8. Roelfsema F, Biermasz NR et al. Lanreotide Autogel® in the Treatment of Acromegaly. *Clinical Medicine: Therapeutics*, 2009; 1 343–357
9. Andries M, Glinborg D et al. A 12-month randomized crossover study on the effects of Lanreotide Autogel and Octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clinical Endocrinology*, 2008; 68: 473–480
10. Ronchi CL, Boschetti M et al. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel® 120 mg) in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study. *Clinical Endocrinology*, 2007; 67: 512–519
11. Ashwell SG, Bevan JS et al. The efficacy and safety of lanreotide Autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. *European Journal of Endocrinology*, 2004; 150: 473–480
12. Alexopoulou O, Abrams P et al. Efficacy and tolerability of lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. *European Journal of Endocrinology*, 2004; 151: 317–324
13. Van Thiel SW, Romijn JA, Biermasz NR. Octreotide long-acting repeatable and lanreotide Autogel are equally effective in controlling growth hormone secretion in acromegalic patients. *European Journal of Endocrinology*, 2004; 150: 489–495
14. Kelly P, Maher K et al. A single-center open-label study to investigate the efficacy and safety of repeated subcutaneous injections of lanreotide autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide. *Endocrine Practice* 2010; 16: 191-7
15. Tutuncu Y, Berker D. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary*, 2011
16. Bolanowski M, Bar-Andziak E et al. Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Przygotowanie analogami somatostatyny do leczenia operacyjnego akromegalii. *Endokrynologia Polska*, 2007; 58(4)
17. Katznelson L, Atkinson J et al. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. *AACE Acromegaly Guidelines, Endocr Pract.*, 2011; 17(Suppl 4)
18. Giustina A, Chanson P et al. A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95(7):3141–3148
19. Barkan A, Bronstein MD et al. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. *Pituitary*, 2010; 13:168–175
20. Celik O, Kadioglu P. Medical therapy of acromegaly in Turkey. *J. Endocrinol. Invest.*, 2010; 33: 592-598
21. Klibanski A, Melmed S et al. The endocrine tumor summit 2008: appraising therapeutic approaches for acromegaly and carcinoid syndrome, *Pituitary*, 2010; 13:266–286
22. Ee Mun Lim. Drug treatment of pituitary tumours. *Australian Prescriber*, 2009; 32 (1): 19-21
23. Chanson P, Bertherat J et al. French consensus on the management of acromegaly. *Annales d'Endocrinologie*, 2009; 70: 92–106
24. Musati M, Ghemigiani A et al. Acromegaly-Interanational Consensus and Particularities of therapy in Romania. *Farmacia*, 2008; LVI, 6
25. Summary Basis of Decision (SBD) Somatuline AUTOGEL®. Health Canada, Ipsen Limited, 2007
26. Haute Autorite de Sante (HAS), Commission de la transparence, avis: Somatuline L.P. 30 mg, 60mg, 90 mg, 120 mg, 5 janvier 2011
27. Treatment of Acromegaly (Persistent GH Excess) in Adults Somatostatin Analogues: Octreotide (Sandostatin LAR®), Lanreotide (Somatuline LA®, Somatuline Autogel®). North and East Devon Healthcare Community Shared Care Prescribing Guideline, ratified by Effective Practice Committee, Wielka Brytania, 2008
28. CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation. Lanreotide Acetate (Somatulie® Autogel®-Ipsen Limited). CEDAC, Kanada 2007
29. Lanreotide Acetate solution for injection prolonged release 60 mg in 0.3 mL, 90 mg in 0.3 mL, and 120 mg in 0.5 mL Somatuline Autogel®. PBAC, Australia, 2003
30. Lanreotide Acetate. PTAC, Nowa Zelandia, 2004
31. FDA Approves New Drug to Treat Rare Disease, Acromegaly. Food and Drug Administration (FDA), 2007. (dostęp 03.11.2011) <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108975.htm>
32. Zarządzenie Nr 66/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie chemioterapii. (dostęp 03.11.2011) <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3913>