



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 96/2011 z dnia 7 listopada 2011 r.
w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia
gwarantowanego „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu
produktów leczniczych zawierających substancję czynną
octreotidum (Sandostatin[®], Sandostatin LAR[®])”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną octreotidum (Sandostatin[®], Sandostatin LAR[®])”.

Uzasadnienie

Z uwagi na popartą dowodami naukowymi oraz opiniami ekspertów skuteczność oktreotydu (Sandostatin, Sandostatin LAR) we wskazaniu „akromegalia” Rada uznała za uzasadnione dalsze finansowanie leczenia tym preparatem ze środków publicznych.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Sandostatin[®], Sandostatin LAR[®] (oktreotydu) w leczeniu pacjentów z akromegalią” nr AOTM-OT-0316.²

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 neuroendokrynnny (rakowiak) oskrzela, przewodu pokarmowego lub trzustki. Schorzenie prowadzi do zwiększonej syntezy w wątrobie i tkanek 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.^{4,5}



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 leczenie farmakologiczne 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 Sandostatin lub Sandostatin LAR w leczeniu akromegalii zarówno polskie (Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne 2007 r.⁶), jak i światowe (np. American Association of Clinical Endocrinologists 2011 r.⁷, Acromegaly Consensus Group 2010 r.⁸, Panel ekspertów z Ameryki Południowej 2009 r.⁹, Panel ekspertów z Uniwersytetu w Istanbule 2010 r.¹⁰, Australian Prescriber 2009 r.¹², French Pituitary Club, French Endocrinology Society 2009 r.¹³, Panel ekspertów ze Stanów Zjednoczonych 2009 r.¹¹, Panel ekspertów z Rumunii 2008 r.¹⁴, Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee 1998 r.¹⁵). 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 podmiot odpowiedzialny podał Somatuline Autogel. Produkt ten 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. Występuje w postaci roztworu do wstrzyknięć w ampułko-strzykawce.²

Opis świadczenia

Sandostatin® i jego wersja o przedłużonym działaniu - Sandostatin LAR® (Kod ATC: H01CB02 Hormon hamujący wzrost) zawierają substancję czynną oktreotyd, będącą syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez gruczoły wydzielania wewnętrznego żołądka, jelit i trzustki (GEP). Sandostatin występuje w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych i wlewów dożylnych, zaś Sandostatin LAR jako mikrogranulki i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzyknięć domięśniowych.²

Produkt leczniczy Sandostatin dopuszczono do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w dniu 28 grudnia 1993 r. ze wskazaniem:

- do leczenia objawowego i w celu zmniejszenia stężenia GH i IGF-1 w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające lub nieskuteczne;
- w leczeniu chorych z akromegalią, u których leczenie operacyjne jest przeciwwskazane bądź u pacjentów odmawiających poddania się takiemu leczeniu lub będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem pełnych efektów radioterapii;
- oraz w innych schorzeniach niezwiązanych z przedmiotem stanowiska.²²

Produkt leczniczy Sandostatin LAR dopuszczono do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w dniu 24 listopada 1999 r. ze wskazaniem:

- do leczenia pacjentów z akromegalią, których stan jest zadowalająco kontrolowany leczeniem preparatem Sandostatin podawanym podskórnym, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające lub nieskuteczne, lub będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego wyniku działania radioterapii;

- w leczeniu objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowalająco reagują na leczenie preparatem Sandostatin podawanym podskórnie.²²

W 2009 roku oktreotyd został uznany przez EMEA (European Medicines Agency) za lek sierocy.²³

Sandostatin, Sandostatin LAR są finansowane ze środków publicznych w ramach wykazów leków refundowanych we wskazaniu: akromegalia (opłata ryczałtowa)¹ oraz w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (w innych wskazaniach).²¹

Efektywność kliniczna

Celem analizy klinicznej, dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktów leczniczych Sandostatin, Sandostatin LAR, była ocena skuteczności stosowania oktreotydu w leczeniu akromegalii. Populację stanowili chorzy na akromegalię, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia były niewskazane/nieskuteczne lub będący w okresie przejściowym, przed wystąpieniem efektów radioterapii. Do analizy włączono dwa przeglądy systematyczne^{30,31}, trzy randomizowane badania kliniczne (RCT) porównujące oktreotyd z placebo^{25,26,27}, dwa porównujące Sandostatin LAR z Somatuline PR^{28,29} oraz jedno porównujące Sandostatin LAR z Somatuline Autogel²⁴. Przedstawiono w nim też trzy badania efektywności praktycznej oraz 23 prospektywne badania obserwacyjne o okresie obserwacji ≥ 48 tygodni.² Analiza efektywności klinicznej została uznana za zgodną z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, niemniej jednak wskazano pewne ograniczenia i nieścisłości.²

W przeglądzie systematycznym uzyskano następujące wyniki:

- Porównanie oktreotydu z placebo. W okresie dwóch tygodni leczenia, we wszystkich badaniach chorzy otrzymujący oktreotyd wykazywali znaczne zmniejszenie stężenia GH i IGF-1 w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (jeden wynik istotny statystycznie, w pozostałych brak oceny).^{25,26,27} Badania w czterotygodniowym okresie potwierdziły istotnie statystyczną przewagę oktreotydu nad placebo. W grupie pacjentów otrzymujących oktreotyd odsetek pacjentów z normalizacją stężenia IGF-1, odsetek chorych ze zmniejszeniem czynnika IGF-1 $> 20\%$ oraz GH $> 50\%$ był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Ponadto zastosowanie oktreotydu skutkowało znamienym zmniejszeniem objętości stopy, obwodu serdecznego palca, całkowitej masy ciała oraz beztłuszczowej masy ciała.²
- Porównanie Sandostatin LAR z Somatuline Autogel. Porównanie przeprowadzono w oparciu o jedno badanie *cross-over*, do którego włączono 12 osób.²⁴ Wykazano w nim przewagę Sandostatin LAR nad Somatuline Autogel w zmniejszaniu stężenia GH po 4 i po 6 miesiącach leczenia, ale nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianie stężenia IGF-1, odsetka chorych z normalizacją stężenia IGF-1 i uzyskujących określone stężenia GH. Agencja uwzględniła również pięć badań niższej jakości, których wyniki wskazują na porównywalność obu produktów leczniczych.³
- W badaniach obserwacyjnych terapia długo działającym oktreotydem (≥ 12 miesięcy) skutkowała zmniejszeniem stężenia GH oraz IGF-1 od wartości wyjściowej i w większości analizowanych badań zmiana ta była istotna statystycznie.² W badaniach efektywności praktycznej w grupie chorych stosujących leczenie analogami somatostatyny także odnotowano zmniejszenie stężenia GH i IGF-1.²

Zgodnie z wytycznymi, chorych na akromegalię należy leczyć długo działającymi analogami somatostatyny, dlatego Rada nie rozpatrywała porównania Sandostatin LAR z Somatuline PR.

Bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badań włączonych do przeglądu oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W trzech badaniach stwierdzono statystycznie istotne częstsze występowanie działań niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym oraz biegunki, nudności w grupie pacjentów leczonych lanreotydem niż w grupie przyjmującej placebo.^{25,26,27} Nie wykazano istotnych różnic odnośnie zmian poziomu hormonów: tyreotropowego, tyroksyny, trójiodotyroniny, prolaktyny oraz ciśnienia krwi, stężenia glukozy we krwi, standardowych pomiarów biochemicznych, morfologii białych krwinek, analizy moczu, EKG, ciśnienia krwi, masy, przedwczesnego przerwania badań oraz temperatury ciała

między obiema grupami. Nie wykazano różnic pomiędzy Sandostatin LAR i Somatuline Autogel w ryzyku: działań niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym czy akromegalią, wystąpienia wyczuwalnych guzków w miejscu iniekcji, zakończenia badania z powodu działań niepożądanych.²⁴ W badaniach obserwacyjnych u 79% leczonych lanreotydem odnotowano działania niepożądane, z czego za związane ze stosowanym leczeniem uznano 36% przypadków. U 43% pacjentów wystąpiły działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym, 49% chorych odczuwało ból w miejscu iniekcji w postaci bólu, a obecność kamieni żółciowych wyniosła 19% (najczęściej występujące zaburzenie związane z pęcherzykiem żółciowym). Ponadto terapia oktreotydem powodowała: wypadanie włosów (13%), łagodną utratę pamięci (8,75%) oraz niedokrwistość i niedobór witaminy B12 (7,1%). W dwóch badaniach odnotowano istotne statystycznie zwiększenie stężenia glukozy, przy zmniejszonym stężeniu insuliny, w jednym badaniu u 27% chorych rozwinęła się cukrzyca (w dwóch innych badaniach nie odnotowano tak wysokiego odsetka). U 5% chorych zaobserwowano poważne działania niepożądane, z tą samą częstością obserwowano przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych. W nielicznych badaniach odnotowano pojedyncze zgony.²

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego stosowanie Sandostatin i Sandostatin LAR powoduje działania niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym, układem pokarmowym, wątrobą, trzustką, zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje miejscowe.²²

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę kosztów efektywności oraz kosztów użyteczności stosowania produktów Sandostatin i Sandostatin LAR w leczeniu chorych z rozpoznaną akromegalią, którzy na dowolnym etapie leczenia otrzymywali analogi somatostatyny, przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Przeprowadzono jednopoziomową symulację Monte Carlo w dożywotnim horyzoncie czasowym. Porównano dwa scenariusze – obecną praktykę kliniczną oraz praktykę kliniczną przy braku refundacji analogów somatostatyny. Jako wyniki zdrowotne wybrano uzyskane lata życia (LYG) oraz liczbę lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono także jednokierunkową analizę wrażliwości oraz przeanalizowano wariant optymistyczny i pesymistyczny. Pomimo że analiza została uznana za zgodną z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, zgłoszono pewne ograniczenia, m.in. brak uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

W dożywotnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia pacjenta z akromegalią w scenariuszu aktualnym wyniósł ok. ██████ zł, a w scenariuszu bez refundacji oktreotydu ok. ██████ zł. Średnie przeżycie w pierwszym scenariuszu wyniosło ██████, a w drugim ██████ lat, natomiast średnie liczba lat skorygowana o jakość to odpowiednio ██████ QALY i ██████ QALY. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oszacowano na ██████ zł/QALY, a inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) na ██████ zł/LYG. Analiza wrażliwości wykazała znaczne wahania wartości ICUR i ICER (o maks. ██████, min. ██████) związane ze zmienną wartością parametrów przeżycia chorych, skuteczności klinicznej oktreotydu długo działającego i pierwotnego leczenia chirurgicznego oraz dyskontowania.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę wpływu na budżet przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjentów w horyzoncie czasowym pięciu lat (2011-2015). Populację docelową dla produktów leczniczych: Sandostatin, Sandostatin LAR, Somatuline Autogel stanowili chorzy z akromegalią w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do innych metod leczenia (zabieg chirurgiczny, radioterapia). Oszacowanie oparto na wielkości sprzedaży produktów Sandostatin, Sandostatin LAR, Somatuline Autogel w Polsce w okresie 11.2005-02.2011. W analizie uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Analizę przeprowadzono w wariacie podstawowym oraz w czterech wariantach skrajnych (maksymalny i minimalny wariant populacyjny oraz minimalny i maksymalny wariant udziałowy). Nie przedstawiono innego scenariusza niż aktualny, nie rozpatrzono zatem scenariuszy usunięcia lub zmiany poziomu odpłatności.²

W scenariuszu podstawowym analizy wydatki na refundację analogów somatostatyny w pięciu kolejnych latach oszacowano na od ██████ zł w pierwszym roku do ██████ zł w piątym roku z perspektywy płatnika publicznego. Wydatki pacjentów wnoszących opłatę ryczałtową na wszystkie

trzy produkty analogicznie oszacowano na ██████████ zł. W przypadku dodatkowo rozpatrywanych wariantów wydatki płatnika nie wzrastają ani nie maleją o więcej niż ████████.

Produkt Sandostatin refundowany jest w 24 krajach europejskich we wskazaniu: akromegalia i guzy neuroendokrynne, a w 30 krajach Sandostatin LAR.² Odnaleziono pozytywne rekomendacje odnoszące się do finansowania produktu leczniczego ze środków publicznych z Francji¹⁶, Wielkiej Brytanii¹⁷, Nowej Zelandii²⁰ i Australii^{18,19}.

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 „Sandostatin[®], Sandostatin LAR[®] (oktreotyd) w leczeniu pacjentów z akromegalią” nr AOTM-OT-0316. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, listopad 2011
3. 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
4. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna. 2005; 1083-1086
5. Krysiak R, Okopień B, Marek B. Postępy w leczeniu akromegalii. Pol. Merk. Lek., 2008; XXIV, 139, 59
6. Bolanowski M, Bar-Andziak E et al. Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Przygotowanie analogami somatostatyny do leczenia operacyjnego akromegalii. Endokrynologia Polska, 2007; 58(4)
7. 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)
8. Giustina A, Chanson P et al. A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95(7):3141–3148
9. Barkan A, Bronstein MD et al. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. Pituitary, 2010; 13:168–175
10. Celik O, Kadioglu P. Medical therapy of acromegaly in Turkey. J. Endocrinol. Invest., 2010; 33: 592-598
11. Klibanski A, Melmed S et al. The endocrine tumor summit 2008: appraising therapeutic approaches for acromegaly and carcinoid syndrome, Pituitary, 2010; 13:266–286
12. Ee Mun Lim. Drug treatment of pituitary tumours. Australian Prescriber, 2009; 32 (1)
13. Chanson P, Bertherat J et al. French consensus on the management of acromegaly. Annales d’Endocrinologie, 2009; 70: 92–106
14. Musati M, Ghemigiani A et al. Acromegaly-Interanational Consensus and Particularities of therapy in Romania. Farmacia, 2008; LVI, 6
15. Sandostatin & Sandostatin LAR Long acting somatostatin analogues for the treatment of acromegaly and carcinoid syndrome. Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee (MTRAC), Wielka Brytania, 1998
16. Haute Autorite de Sante (HAS), Commission de la transparence, avis: Sandostatine. Francja, 2006
17. 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
18. Octreotide acetate injection 50 mcg, 100 mcg, 500 mcg, Sandostatin[®]; 10 mg, 20 mg, 30 mg, Sandostatin LAR[®]; Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd, Minor submission. PBAC, Australia, 2007
19. Pharmaceutical benefit Scheme. Highly Specialized Drugs Program Schedule. Australian Government, Department of Health and Ageing, Australia 2010
20. Approval of proposal to widen funded access to octreotide for patients with malignant bowel obstruction or acromegaly. PHARMAC, Nowa Zelandia 2010

21. 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 leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. (dostęp 03.11.2011) <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3913>
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostain®, Sandostatin Lar®
23. Public summary of positive opinion for orphan designation of octreotide chloride (lipid depot solution) for the treatment of acromegaly. Committee for Orphan Medicinal Products, EMEA, 2009 (dostęp 04.11.2011) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006209.pdf
24. 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
25. Fredstorp L, Harris A et al. Short term treatment of acromegaly with the somatostatin analog octreotide: the first doubleblind randomized placebo-controlled study on its effects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990;71(5):1189-1194
26. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann. Intern. Med.* 1992;117(9):711-718
27. Hansen TB, Gram J, Bjerre P, Hagen C, Bollerslev J. Body composition in active acromegaly during treatment with octreotide: a double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1994;41(3):323-329
28. Amato G, Mazziotti G, Rotondi M, et al. Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2002;56(1):65-71
29. Chanson P, Boerlin V, Ajzenberg C, et al. Comparison of octreotide acetate LAR and lanreotide SR in patients with acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2000;53(5):577-586
30. Freda P U, Katznelson L. Long-Acting Somatostatin Analog Therapy of Acromegaly: A Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 90:4465-4473
31. Melmed S, Sternberg R. Therapy in Acromegaly. A Critical Analysis of Pituitary Tumor Shrinkage during Primary Medical. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 90:4405-4410