



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup>**  
**(oktreotyd)**  
**w leczeniu pacjentów z akromegalią**  
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0316

Warszawa, listopad 2011

W przygotowaniu raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM):

- [REDAKTOWANE] – Dział Raportów i Oceny Raportów, Wydział Oceny Technologii Medycznych (OT), AOTM;
- [REDAKTOWANE] (weryfikacja strategii wyszukiwania, pomoc w uzyskaniu dostępu do pełnych tekstów publikacji) – Dział Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń, Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej, AOTM.

Osoby uczestniczące w pracach nad niniejszym raportem zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinie do następujących ekspertów klinicznych:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W niniejszym raporcie uwzględniono opinie otrzymane od:

[REDAKTOWANE]

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano Deklaracji Konfliktu Interesów od ww. ekspertów.

Zastosowane skróty:

**Ustawa** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.).

**Rozporządzenie** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ACTH – hormon adrenokortykotropowy,

AD / DA – agonista dopaminy,

AE – analiza ekonomiczna,

AEK – analiza efektywności klinicznej,

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych,

AS / SA – analog/i somatostatyny,

bd – brak danych,

BIA – analiza wpływu na budżet,

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – przedział ufności,

CEA – analiza efektywności kosztów,

CMA – analiza minimalizacji kosztów,

CMKP – Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego,

CPI (ang. *consumer price index*) - indeks wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych,

CUA – analiza użyteczności kosztów,

d – średnica,

DDD – dobowy dawka leku,

---

EKG – elektrokardiografia,  
EU – Unia Europejska,  
GEP - guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe,  
GH – somatotropina (hormon wzrostu),  
GHRH – somatoliberyna,  
GIP - zależny od glukozy peptyd insulinotropowy  
HTA – ocena technologii medycznych,  
ICER (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) – inkrementalny współczynnik efektywności-kosztów,  
ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) – inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów,  
IGF -1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1,  
im – podanie domięśniowe,  
ITT (ang. *intention to treat analysis*) – analiza zgodna z intencją leczenia,  
LA (ang. *long acting*) – długodziałający,  
LAN – lanreotyd,  
LAN Agt – lanreotyd Autogel,  
LAR (ang. *long-acting repeatable*) – długo działający powtarzalnie,  
LYG (ang. *life years gained*) – zyskane lata życia,  
MZ – Minister Zdrowia,  
nd – nie dotyczy  
NET – guzy neuroendokrynne,  
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,  
NNH (ang. *number needed to harm*) - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego,  
NNT (ang. *number needed to treat*) - liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w określonym czasie,  
NS- wynik nieistotny statystycznie,  
OCT – oktreotyd,  
OUN – ośrodkowy układ nerwowy,  
p – prawdopodobieństwo,  
PLC – placebo,  
PRL – prolaktyna,  
PP (ang. *per protocol*) – analiza zgodna z protokołem,  
QALY (ang. *quality-adjusted life years*) – lata życia skorygowane jakością,  
QoL – jakość życia,  
RB (ang. *relative benefit*)– korzyść względna  
PR (ang. *prolonged release*) – przedłużone uwalnianie,  
RCT – randomizowane badanie kliniczne,  
RK – Rada Konsultacyjna,  
sc – podanie podskórne leku  
SD – odchylenie standardowe,  
SR (ang. *slow release*) – powolne uwalnianie,  
SSTR – ludzki receptor somatostatyny,  
T3 – trójjodotyronina,  
T4 – tyroksyna,  
TSH – hormon tyreotropowy

---

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku .....	6
2. Problem decyzyjny .....	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	9
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	10
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	10
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	11
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	11
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	12
2.3.1. Interwencje .....	12
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	13
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	14
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek.....	14
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	14
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	15
2.3.2. Komparatory .....	16
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	16
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	16
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	17
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w	17
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie	17
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z	18
dokonywaną oceną.....	18
3. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	19
3.1. Rekomendacje kliniczne .....	19
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	22
4. Finansowanie ze środków publicznych .....	25
4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	25
4.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	26
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	29
5.1. Analiza kliniczna .....	29
5.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	29
5.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	34
5.1.3. Wyniki analizy klinicznej .....	35
5.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	35
5.1.3.1.1. Informacje z raportu .....	35

---

5.1.3.1.2.	Inne odnalezione informacje.....	42
5.1.3.2.	Bezpieczeństwo .....	43
5.1.3.2.1.	Informacje z raportu .....	43
5.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	46
5.2.	Analiza ekonomiczna.....	47
5.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej .....	48
5.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	50
5.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	51
5.2.3.1.	Informacje z raportu .....	51
5.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	53
5.3.1.	Metodologia oceny .....	53
5.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	54
5.3.3.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....	55
5.3.3.1.	Informacje z raportu .....	55
5.3.4.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne .....	57
6.	Podsumowanie.....	58
6.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	58
6.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	58
6.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	61
7.	Piśmiennictwo .....	64
8.	Załączniki .....	67
9.	Spis tabel.....	68

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 10-02-02 MZ-PL-460-8365-193/GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 11-11-15 (pismo z 11.10.13 MZ-PLA-460-12509-31/GB/11)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną octreotidum (Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin LAR<sup>®</sup>)

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
  - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

**Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu leków (art. 15 ust. 2 pkt. 14)**

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

W piśmie zlecającym nie określono na prośbę jakich podmiotów Minister Zdrowia dokonał zlecenia, ani nie podano, że jest to zlecenie z urzędu. Poinformowano, że prośbę o przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji wystosowano „w

związku z wejściem w życie ustawy o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz. U. z 2009 roku nr 118 poz. 989) a także w związku z koniecznością dokonania racjonalizacji wydatków publicznych w obszarze refundacji produktów leczniczych”.

*Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)*

Nie dotyczy

*Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia*

Nie dotyczy

*Data sporządzenia wniosku*

Nie dotyczy

*Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku*

Nie dotyczy

*Wnioskowana technologia medyczna:*

Oktreotyd (Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin LAR<sup>®</sup>)

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):*

Leczenie akromegalii

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Brak informacji

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Novartis Pharma GmbH  
Roonstr. 25, D-90429 Nürnberg, Niemcy (podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu)  
Novartis Pharma  
Novartis Poland Sp. z o.o.  
Ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

Tab. 1 Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Produkt leczniczy	Substancja czynna	Postać (droga podania)	Dawka (opakowanie)	Podmiot odpowiedzialny
Somatuline Autogel <sup>®</sup>		roztwór do wstrzykiwań	60 mg/dawkę (amp.- strzyk. 0,3 ml)	Ipsen Pharma/ Ipsen Pharma Biotech, Francja
			90 mg/dawkę (amp.- strzyk.)	
			120 mg/dawkę (amp.- strzyk. 0,5 ml)	
Somatuline PR <sup>®</sup>	Lanreotyd	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzyknięć (domięśniowo)	30 mg (1 fiolka+ 1 amp. + 1 strzyk.+2 igły)	

Źródło: <http://www.nia.org.pl/page/33/>

Ponadto w Polsce dopuszczone są do obrotu następujące produkty lecznicze zawierające oktreotyd: Octrin<sup>®</sup> (SANDOZ GMBH, AUSTRIA), Siroctid<sup>®</sup> (CHEMI S.P.A., WŁOCHY). Zgodnie ze stanem na dzień 2.11.2011 r. produkty te nie znajdują się na wykazach leków refundowanych.

Źródło: [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zal\\_cza\\_10052011.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_cza_10052011.pdf)  
[http://urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1723/original/2011-04.pdf?1305099765](http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1723/original/2011-04.pdf?1305099765)

## 2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną octreotidum (Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin LAR<sup>®</sup>) – na podstawie **art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h** ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2009 r., nr 118, poz. 989), otrzymano pismem z dnia 29.01.2010 r., znak MZ-PL-460-8365-193/GB/10.

**Termin wydania rekomendacji** Prezesa AOTM wyznaczono do **15.11.2011 r.** (pismo z dnia 25.08.2011 r., znak: MZ-PL-460-8365-455/GB/11 oraz z dnia 13.10.2011 znak: MZ-PLA-460-12509-31/GB/11).

Szczegóły postępowania administracyjnego opisano w pkt. 2.3.1.5 niniejszego raportu.

Źródło: AW-8

### 2.1. Problem zdrowotny

#### ICD-10: E22.0 – akromegalia i gigantyzm przysadkowy

Akromegalia to zaburzenie hormonalne, spowodowane nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH, somatotropiny) głównie przez gruczolak przysadki wywodzący się z komórek somatotropowych. Nadmierne produkowanie GH (w <1% przypadków) może być także wynikiem pobudzenia przysadki przez somatoliberynę ektopowo wydzielaną przez guz neuroendokryny (rakowiak) oskrzela, przewodu pokarmowego lub trzustki. Nadmierne wydzielanie GH prowadzi do zwiększonej syntezy w wątrobie i tkanek obwodowych somatomedyn, głównie somatomedyny C (insulinopodobnego czynnika wzrostowego 1 – IGF-1), która pobudza układy enzymatyczne komórek stymulując ich podziały kariokinetyczne warunkujące rozrost tkanek miękkich i kości.

W chwili rozpoznania 80% gruczolaków somatotropowych to makrogruczolaki, a ponad 70% z nich to guzy o d >2 cm. Mogą one wykazywać powolny wzrost (najczęściej u osób po 50-tym r. ż.) lub być bardziej agresywne (najczęściej u młodszych).

**Epidemiologia:** częstość występowania: 50-70/mln (choroba rzadka), zachorowalność: 4/mln rocznie. W Polsce na akromegalię choruje ok. 2 000 osób.

**Objawy:** te związane z ekspansją gruczolaka przysadki (umiarkowana szybkość wzrastania) i uciskiem na skrzyżowanie nerwów wzrokowych pojawiają się po kilku latach trwania choroby.

Tab. 2. Objawy występujące u osób z akromegalią.

<b>Ogólne</b>	powiększenie: rąk, stóp, twarzoczaszki (nos, żuchwa, zatoki czołowe), języka pogrubienie rysów twarzy; obrzmienie tkanek miękkich; przyrost masy ciała; wzmoczona potliwość; nadmierne owłosienie; zmiana barwy głosu
<b>Układ sercowo-naczyniowy</b>	nadciśnienie tętnicze, powiększenie serca (kardiomegalia), niewydolność serca
<b>Układ oddechowy</b>	obturacyjny bezdech w czasie snu, upośledzona drożność górnych dróg oddechowych
<b>Układ wewnątrzwydzielniczy</b>	nietolerancja glukozy/cukrzyca, wole, nadczynność tarczycy, zespół MEN-1 (zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej)
<b>Układ pokarmowy</b>	zaparcia (megakolon), polipy jelita grubego
<b>Układ moczowo-płciowy</b>	zaburzenia miesiączkowania, mlekotok, obniżenie libido, impotencja, kamica nerek
<b>Układ nerwowy</b>	bóle głowy, zespół cieśni nadgarstka, niedowłady
<b>Układ kostno-stawowy</b>	bóle kości i stawów, zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze



**Rozpoznanie:** kliniczne (objawy somatyczne, utrzymujące się zlewne poty i ból głowy), hormonalne (wykazujące: brak zahamowania wydzielania GH w 2 h po podaniu p.o. 75 g glukozy oraz stężenie IGF-1 powyżej normy dla płci i wieku) i radiologiczne (rezonans magnetyczny lub tomografia komputerowa uwidaczniające gruczolaka przysadki). Przeprowadza się także badania okulistyczne (dna oka i pola widzenia) oraz wyklucza niedoczynność przysadki oraz pierwotną nadczynność tarczycy.

**Leczenie:** ma na celu **zmniejszenie umieralności związanej z podwyższonymi stężeniami GH i IGF-1**. U chorych na akromegalię stosuje się:

- 1) leczenie operacyjne, metoda z wyboru, polega na usunięciu guza przez zatokę klinową, prowadzi do całkowitego wyleczenia (ocena skuteczności leczenia po 3-6 miesiącach). W wyspecjalizowanych ośrodkach skuteczność tego rodzaju leczenia waha się od 80% (w przypadku mikrogruczolaków o d <1 cm) do <50% (dla makrogruczolaków o d >1 cm).
- 2) leczenie farmakologiczne, analogi somatostatyny o przedłużonym działaniu: oktreotyd lub lanreotyd stosowane:
  - przed usunięciem makrogruczolaka, zwłaszcza naciekającego otoczenie (w większości przypadków uzyskuje się zmniejszenie, a w ok. 50% normalizację GH, zmniejszenie guza oraz zmianę jego konsystencji),
  - w przypadku braku zgody pacjenta lub przeciwwskazań do operacji, bądź małego prawdopodobieństwa skuteczności zabiegu (w celu utrzymania stężenia GH w surowicy <117 pmol/l [2,5 µg/l] oraz zmniejszenia stężenia IGF-1 do normy dla płci i wieku).W przypadku nieskuteczności analogów somatostatyny należy dodatkowo zastosować lek dopaminergiczny, antagonistę receptora GH (pegwisomant), przeprowadzić reoperację lub rozważyć radioterapię.
- 3) radioterapia, stosowana w przypadku nieskutecznego leczenia operacyjnego i farmakologicznego. Normalizacja stężenia GH następuje po kilku, a nawet po 10-15 latach od zakończenia tego rodzaju terapii, dlatego do tego czasu konieczne jest leczenie analogami somatostatyny.

Leczenie akromegalii powinno być dobierane indywidualnie przez doświadczony zespół specjalistów, po dokładnej ocenie ryzyka oraz korzyści wynikających z postępowania.

Obecnie trwają badania kliniczne nad nowymi molekułami: pasireotydem – nowy analog somatostatyny (wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów somatostatyny – SSTR 1, 2, 3 i 5) oraz dopastatyną – związek chimeryczny (działa jako SSTR 2 i typ 2 ligandu receptora dopaminy).

**Monitorowanie:** po leczeniu operacyjnym lub radioterapii kontrolowany stan GH określa się jako zmniejszenie GH podczas doustnego testu na tolerancję glukozy (<0,4 µg/l) oraz normalny poziom IGF-1. Kiedy są rozbieżności między wartościami GH i IGF-1 pomocne są pomiary GH z wielu próbek (3-5 razy w ciągu 2 h). Po leczeniu farmakologicznym do oceny jego kontroli wystarcza pomiar IGF-1 i losowe pomiary GH (<1 µg/l). U pacjentów poddanych terapii antagonistą receptora GH przeprowadza się tylko pomiar IGF-1.

Źródło: 63, 3, 43, 47, 67, AW-15

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Konsekwencje kliniczne akromegalii wynikają zarówno z nadmiernego wydzielania somatotropiny, jak i z objawów uciskowych powodowanych przez sam nowotwór.

Ze względu na długi okres czasu jaki z reguły upływa do rozpoznania akromegalii (od pierwszych objawów: do 7 lat [Vasilev 2010] lub średnio 8,8 lat [Zgliczynski 2008]) i podjęcia skutecznego leczenia chorzy narażeni są na długotrwałe oddziaływanie wysokich stężeń czynników

wzrostowych – m.in. IGF-1, co jest przyczyną pojawienia się zmian, które po latach prowadzą do śmierci.

Osoby z nieleczoną akromegalią mają krótszą średnio o 10 lat przewidywaną długość życia, a śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i nowotworów jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej.

Źródło: 67, 70, 43, 63, 72

Najważniejszym czynnikiem odpowiedzialnym za 2–3-krotnie większą śmiertelność wśród tych pacjentów są choroby układu krążenia. Niewątpliwie wynikają one z ekspozycji mięśnia sercowego i układu krążenia na nadmierne stężenie GH i IGF-1. Już u 20% badanych pacjentów poniżej 30. roku życia, z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i krótkim czasem trwania choroby, stwierdzano przerost mięśnia sercowego. 54% chorych, u których choroba trwała 3–7 lat, miało znaczny przerost mięśnia lewej komory, a ok. 72% pacjentów po 5–15 latach choroby cierpiało na zaawansowaną kardiomiopatię restrykcyjną.

Źródło: 72

Wg [redacted]<sup>1</sup> następstwami akromegalii są: przedwczesny zgon, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia (trwale albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej. Ponadto [redacted] zaznaczył, że „akromegalia jest chorobą przewlekłe postępującą, prowadzącą do licznych powikłań, głównie w zakresie układu sercowo-naczyniowego (przyczyna przedwczesnego zgonu), prowadzącą poza tym do przewlekłego cierpienia (ból głowy i układu kostno-stawowego), istotnie obniżającą jakość życia, przyczyniającą się do trwałej lub czasowej niezdolności do pracy (zespół cieśni nadgarstka i postępująca choroba zwyrodnieniowo wytwórcza układu kostno-stawowego).”.

Źródło: AW-11, AW-12

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

W Polsce produkt leczniczy Sandostatin<sup>®</sup> i Sandostatin Lar<sup>®</sup> (oktreotyd), podobnie jak Somatuline Autogel<sup>®</sup> (lanreotyd) znajdują się na wykazie leków i wyrobów medycznych, wydawanych po wniesieniu **opłaty ryczałtovej**, ze względu na choroby, o których mowa w § 1 Rozporządzenia MZ z dnia 22 grudnia 2010 r., w tym przypadku – akromegalię.

Szczegóły dotyczące finansowania ocenianego produktu leczniczego opisano w pkt. 4.1 niniejszego raportu.

Źródło: [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zalacznik2\\_choroby\\_22122010.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik2_choroby_22122010.pdf)

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zgodnie ze opiniami [redacted] zastosowanie produktów leczniczych Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> (oktreotyd) w leczeniu akromegalii **zapobiega przedwczesnemu zgonowi**. Ponadto [redacted] stwierdził, że „nieleczona akromegalia zwiększa o 30% możliwość przedwczesnego zgonu, natomiast zastosowanie analogów somatostatyny u większości pacjentów zmniejsza śmiertelność do poziomu populacji ogólnej. Dodatkowo, w sposób istotny, poprawia ich jakość życia.”.

Źródło: AW-11, AW-12

<sup>1</sup> Brak informacji o konflikcie interesów.

## 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

W AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny jako komparator aktywny wybrano długo działający analog somatostatyny – lanreotydyd (Somatuline Autogel<sup>®</sup>). Uwzględniono również jego postać o powolnym uwalnianiu (Somatuline PR<sup>®</sup>) pomimo, że na dzień 2.11.2011 r. ten produkt leczniczy nie jest w Polsce refundowany w leczeniu pacjentów z akromegalią (w analizie ekonomicznej nie brano tej postaci pod uwagę jako komparatora).

Ze względu na fakt, iż zgodnie z polskimi i zagranicznymi zaleceniami klinicznymi w leczeniu akromegalii stosuje się długo działające analogi somatostatyny (patrz pkt. 3.1. niniejszego raportu) oraz brak refundacji w Polsce lanreotydydu o powolnym uwalnianiu poniżej przedstawiono jedynie informacje dotyczące produktu leczniczego Somatulina Autogel<sup>®</sup>.

Tab. 3. Charakterystyka świadczenia alternatywnego.

Produkt leczniczy	Somatuline Autogel <sup>®</sup>
<b>Kod ATC</b>	kod ATC: H01CB03 (grupa farmakoterapeutyczna: hormony hamujące wzrost).
<b>Mechanizm działania</b>	Lanreotydyd – (oktapeptydyd) analog naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Podobnie jak ona jest inhibitorem różnych funkcji endokrynych, neuroendokrynych, egzokrynych oraz parakrynych. Różni się od niej znacznie wyższą aktywnością i dłuższym czasem działania. Wykazuje wysokie powinowactwo do SSTR 2, 3 i 5 oraz obniżone – do SSTR 1 i 4. Uważa się, że działanie lanreotydydu na SSTR 2 i 5 jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za zahamowanie wydzielania GH. Hamuje czynność zewnątrzwydzielniczą (motyliny, GIP, polipeptydy trzustkowego). Hamuje poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy kręzkowej górnej i żyły wrotnej. Znacznie obniża stymulowane prostaglandyną E1 wydzielanie wody, sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego oraz obniża stężenie prolaktyny u przewlekłych leczonych na akromegalię.
<b>Postać farmaceutyczna</b>	roztwór do wstrzyknięć w ampułko-strzykawce; zarejestrowane dawki: 60, 90 i 120 mg
<b>Droga podania</b>	głęboko (całą długość igły) podskórnie w górny zewnętrzny kwadrat pośladka.
<b>Wskazania</b>	Produkt leczniczy Somatuline Autogel <sup>®</sup> jest przeznaczony do długotrwałego leczenia 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: <ul style="list-style-type: none"><li>• akromegalią,</li><li>• guzami neuroendokrynymi.</li></ul>
<b>Dawkowanie (akromegalia)</b>	Początkowo 60-120 mg co 28 dni u leczonych po raz pierwszy analogiem somatostatyny; po wcześniejszym stosowaniu produktu Somatuline PR <sup>®</sup> w dawce 30 mg odpowiednio co 14, 10 lub 7 dni leczenie rozpoczyna się analogicznie od 60, 90 lub 120 mg co 28 dni, następnie dawkę modyfikuje się w zależności od odpowiedzi pacjenta mierzonej złagodzeniem objawów i/lub obniżeniem stężeń GH i/lub IGF-1. 120 mg co 42 lub 56 dni – u pacjentów z dobrą kontrolą zapewnioną przez analog somatostatyny.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na lanreotydyd lub na białka o podobnej budowie

Źródło: AW-6, AW-7

## 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

„Z racji, że analizę wpływu na system ochrony zdrowia oparto na danych sprzedażowych IMS Health Inc., oszacowanie liczby leczonych, jako mniej precyzyjne podejście do oszacowania kosztów analogów somatostatyny, nie zostało wykorzystane w dalszych obliczeniach.”

Eksperti kliniczni, którzy wzięli udział w badaniu ankietowym przeprowadzonym przez autorów analiz podmiotu odpowiedzialnego szacowali populację pacjentów kwalifikujących się do leczenia analogami somatostatyny [REDACTED]

Źródło: AW-2

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

Tab. 4. Charakterystyka interwencji i komparatora.

Produkt leczniczy (substancja czynna)	Postać	Dawka (opakowanie)	Cena detaliczna [PLN]	DDD	Refundacja	Rejestracja
Sandostatin Lar <sup>®</sup> (oktreotydy)	substancja sucha do przygotowania wstrzyknięć - domięśniowo	0,01 g (1 zestaw)	3109,74	0,7 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>ryczałt – we wskazaniu akromegalia</li> <li>bezpłatnie – w guzach neuroendokrynych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>akromegalia,</li> <li>objawy hormonalnie czynnych guzów żołądka, jelit i trzustki.</li> </ul>
		0,02 g (1 zestaw)	4143,16			
		0,03 g (1 zestaw)	5176,57			
Somatuline Autogel <sup>®</sup> (lanreotydy)	roztwór do wstrzyknięć - podskórnie	0,06 g/dawkę (1 amp-strzyk. 0,3 ml)	3072,00	3 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>bezpłatnie – w guzach neuroendokrynych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>akromegalia i jej objawy,</li> <li>objawy guzów neuroendokrynych.</li> </ul>
		0,09 g/dawkę (1 amp-strzyk. 0,3 ml)	4091,60			
		0,12 g/dawkę (1 amp-strzyk. 0,5 ml)	5121,78			

Źródło: [http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista\\_1/list](http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista_1/list)

### 2.3.1. Interwencje

Tab. 5. Charakterystyka interwencji

Substancja chemiczna	Sandostatin <sup>®</sup>	Sandostatin <sup>®</sup> LAR <sup>®</sup>
Kod ATC	H01CB02	
Grupa farmakoterapeutyczna	hormon hamujący wzrost	
Mechanizm działania	Oktreotydy jest 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).	
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań 50µg, 100 µg, 200 µg w 1 ml	Mikrogranulki i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań 10 mg, 20mg, 30mg w fiolce
Droga podania	Droga podskórna i wlewy dożylnie	Droga domięśniowa

<b>Dawkowanie (akromegalia)</b>	Początkowo dawka 50µg co 8 lub 12h. Dawkę należy ustalać w oparciu stężenia GH i IGF-1, objawów klinicznych i tolerancji preparatu. Dawka dobową dla większości pacjentów to 300µg i nie należy przekraczać dawki dobowej 1500µg. W przypadku nie osiągnięcia istotnego obniżenia stężenia GH i poprawy klinicznej przez 3 m-ce należy wstrzymać podawanie Sandostatin <sup>®</sup> .	U pacjentów, którzy pozytywnie zareagowali na leczenie produktem Sandostatin <sup>®</sup> podawanym sc. zaleca się rozpoczęcie podawania Sandostatin <sup>®</sup> LAR <sup>®</sup> w dawce 20 mg w odstępach 4 tyg. przez 3m-ce. Dawkę leku dostosowuje się na podstawie stężenia GH i IGF-1 oraz objawów klinicznych. U pacjentów u których po 3 m-cach leczenia objawy kliniczne i GH i IGF-1 nie są zadowalająco regulowane dawka leku może zostać zwiększona do 30 mg co 4 tyg. W przypadku normalizacji parametrów biochemicznych oraz cofnięcia najszybciej ustępujących objawów po 3 m-cach leczenia dawką 20 mg można zastosować dawkę 10 mg co 4 tyg.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na oktreotydyd lub którykolwiek składnik preparatu.	

Źródło: AW-6

### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Produkt leczniczy Sandostatin<sup>®</sup> (we wszystkich zarejestrowanych dawkach) dopuszczono do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w dniu 28 grudnia 1993 r. Numery świadectw rejestracyjnych to: R/0427 (dla dawki 50 µg/ml), R/0429 (dla dawki 100 µg/ml) oraz R/0428 (dla dawki 200 µg/ml).

Produkt leczniczy Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> (we wszystkich zarejestrowanych dawkach) dopuszczono do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w dniu 21 listopada 1999 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu to: 4597 (dla dawki 10 mg), 4596 (dla dawki 20mg) oraz 4595 (dla dawki 30mg).

W 2009 roku COMP przy EMA uznała oktreotydyd za „produkt sierocy” w leczeniu pacjentów z akromegalią.

Źródło: AW-6

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o645.htm>

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006209.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006209.pdf)

W Polsce dopuszczono do obrotu także inne produkty lecznicze oktreotydydu a mianowicie:

Octrin<sup>®</sup>, roztwór do wstrzykiwań. Nr pozwoleń: 18160 (0,05mg/ml), 18161 (0,1mg/ml), 18162 (0,2mg/ml), 18163 (0,5mg/ml). Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2011-04-20.

Siroctid<sup>®</sup> roztwór do wstrzykiwań. Nr pozwoleń: 16689 (0,05mg/ml), 16690 (0,1mg/ml), 16691 (0,5mg/ml). Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2010-04-20.

W chwili obecnej leki te nie znajdują się na wykazach leków refundowanych w Polsce.

Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>

[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zal\\_cza\\_10052011.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_cza_10052011.pdf)

[http://urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1723/original/2011-04.pdf?1305099765](http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1723/original/2011-04.pdf?1305099765)



### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt leczniczy Sandostatin<sup>®</sup> jest przeznaczony 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. Stosowanie preparatu Sandostatin zaleca się również 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.
- łagodzenia objawów spowodowanych obecnością hormonalnie czynnych guzów żołądka, jelit i trzustki,
- kontroli nie poddających się leczeniu biegunek u chorych na AIDS
- zapobiegania powikłaniom po operacjach trzustki
- nagłego postępowania w celu zahamowania krwawień lub zapobiegania nawrotom krwawień z żyłaków przełyku w przebiegu marskości wątroby.

Sandostatin nie jest lekiem przeciwnowotworowym i nie powoduje wyleczenia u tych chorych.

Źródło: AW-6

Produkt leczniczy Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> jest przeznaczony 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,
- leczenia objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, **którzy zadowalająco reagują na leczenie preparatem Sandostatin podawanym podskórnym**.

Źródło: AW-6


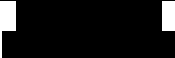
### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Leczenie akromegalii.

Źródło: AW-8

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tab. 6. Wskazania, w których stosowanie produktu leczniczego Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> jest akceptowalne kliniczne wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
	„Aktywna akromegalia – przygotowanie do leczenia operacyjnego guza przysadki (6-8 m-cy poprzedzających leczenie) Aktywna akromegalia przetrwała po leczeniu operacyjnym Aktywna akromegalia przetrwała po radioterapii lub w oczekiwaniu na efekty radioterapii Aktywna akromegalia u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do operacji lub radioterapii Dla zahamowania czynności hormonalnej guzów przysadki wydzielających inne substancje hormonalne niż GH - ACTH lub TSH Dla zahamowania czynności hormonalnej nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego i płuc Dla leczenia i zapobiegania przełomom rakowiakowym”
	„Wskazaniem do zastosowania analogów somatostatyny są nowotwory neuroendokrynne wykazujące ekspresję receptorów dla somatostatyny:

	<p>1) gruczolaki przysadki</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- somatotropowe (wydzielające GH – akromegalia) wszyscy chorzy z aktywną chorobą częstość występowania 40-70 przypadków/milion zapadalność 3-5 przypadków/milion/rok w Polsce choruje ponad 2000 osób.</li><li>- tyreotropinowe (wydzielające TSH – prowadzące do wtórnej niedoczynności tarczycy) wszyscy chorzy z TSH-oma jest to najrzadziej występujący guz przysadki (mniej niż 1% wszystkich gruczolaków przysadki) ze względu na rzadkość brak dokładnych danych epidemiologicznych na podstawie własnej oceny: zachorowalność to kilka przypadków rocznie w Polsce.</li></ul> <p>2) guzy neuroendokrynne (neuroendocrine tumor – NET) trzustki i przewodu pokarmowego (gastro-entero-pancreatic NET, GEP-NET) występujące z częstością 25/100 000.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- czynne hormonalnie GEP-NET przebiegające z objawami zespołu: rakowiaka, wodnistej biegunki (VIP-oma), glukagonoma, gastrinoma;</li><li>- nieczynne hormonalnie GEP-NET wykazujące ekspresję receptorów somatotropowych (potwierdzoną za pomocą octreoscanu),</li><li>- nowotwory neuroendokrynne ektopowo wydzielające ACTH (zespół Cushinga) i GHRH (akromegalia).”</li></ul>
--	--

\* brak informacji o konflikcie interesów.

Źródło: AW-11, AW-12

#### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie **usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania**, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – **leczenie akromegalii** przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną **octreotidum (Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin LAR<sup>®</sup>)** – na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2009 r., nr 118, poz. 989), otrzymano pismem z dnia 29.01.2010 r., znak MZ-PL-460-8365-193/GB/10.

Termin wydania rekomendacji Prezesa AOTM dla wszystkich analogów hormonów przysadkowych (lanreotyd, oktreotydyd) wyznaczono do 15.11.2011 r. (pismo z dnia 25.08.2011 r., znak: MZ-PL-460-8365-455/GB/11).

Ponieważ firma Novartis Poland Sp. z o.o., podmiot odpowiedzialny dla produktów leczniczych zawierających oktreotydyd, nie przedstawił kompletu dokumentów dla obu wskazań zleconych do oceny (leczenie pacjentów z akromegalią, a także leczenie pacjentów z guzami neuroendokrynnymi), AOTM wystąpiła do MZ z prośbą o przesunięcie terminu oceny, tak aby umożliwić dostarczenie dokumentacji HTA.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił komplet analiz dla wskazania leczenia pacjentów z akromegalią w dniu 4 października 2011 roku.

Ministerstwo Zdrowia poza wskazaniem leczenia pacjentów z akromegalią zleciło również ocenę analogów somatostatyny we wskazaniu: leczenie pacjentów z guzami neuroendokrynnymi.



Źródło: AW-8

### 2.3.2. Komparatory

W kolejnych punktach niniejszego raportu przedstawiono informacje z otrzymanych od ekspertów klinicznych opinii dotyczących zasadności finansowania produktów leczniczych Sandostatin<sup>®</sup> Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> (oktreotyd) w leczeniu pacjentów z akromegalią.

#### 2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tab. 7. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w akromegalii wg ekspertów klinicznych.



Ekspert	Opinia
	<p>„1/. Leczenie operacyjne jako podstawowa forma leczenia akromegalii, jako jedyna dająca szansę na pełne wyzdrowienie, często jednak nie w pełni nieskuteczna 2/. Radioterapia – niechętnie podejmowana przez środowisko endokrynologów ze względu na możliwość rozwoju późnych powikłań w zakresie OUN u chorych ze spodziewanym długim czasem przeżycia, zawsze jedynie jako uzupełnienie nieskutecznej operacji, nigdy jako terapia pierwszego rzutu. Jej zastosowanie nie ma też uznanego miejsca w zaleceniach towarzystw endokrynologicznych w innych krajach. 3/. Analogi somatostatyny – wskazania jak wyżej 4/. Jedyną alternatywą farmakologiczną dla analogów somatostatyny jest antagonistą GH – Somavert (pegvisomant) – w Polsce niezwykle rzadko stosowany ze względu na cenę - zalecany jedynie w przypadkach, w których nie udało się uzyskać normalizacji IGF1 przy użyciu analogów somatostatyny Wszystkie ww technologie należy zatem traktować nie jako technologie alternatywne a raczej jako technologie wzajemnie uzupełniające swoje działanie w leczeniu akromegalii”</p>
	<p>„Leczenie neurochirurgiczne (operacyjna resekcja guza skuteczna w ~ 50%) Leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• analogi somatostatyny (oktreotyd LAR, Lanreotyd Autogel)</li> <li>• agoniści dopaminy (bromokryptyna, kabergolina – jako leczenie wspomagające w guzach przebiegających z hiperprolaktynemią)</li> <li>• antagoniści receptora GH (pegvisomant – skutecznie obniżający IGF-1, ale nie działający na guz, więc możliwość jego rozrostu; preparat droższy niż analogi somatostatyny, nie jest refundowany)”</li> </ul>

\* brak informacji o konflikcie interesów.

Źródło: AW-11, AW-12

#### 2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Tab. 8. Interwencje, które mogą zastąpić produkty lecznicze Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> (oktreotyd) w leczeniu pacjentów z akromegalią wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
	<p>„W opisanych przeze mnie wskazaniach – brak”</p>
	<p>„Dotychczas brak takiej możliwości”</p>


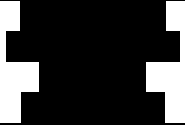
\* brak informacji o konflikcie interesów.

Źródło: AW-11, AW-12



### 2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tab. 9. Najtańsze interwencje stosowane w akromegalii wg ekspertów klinicznych.

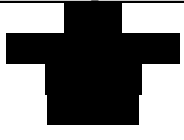

Ekspert	Opinia
	„W opisanych przeze mnie wskazaniach – brak”
	„Leczenie Sandostatin <sup>®</sup> , Sandostatin Lar <sup>®</sup> (oktreotyd)”

\* brak informacji o konflikcie interesów.

Źródło: AW-11, AW-12

### 2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tab. 10. Najskuteczniejsze interwencje stosowane w akromegalii wg ekspertów klinicznych.


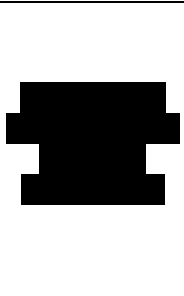
Ekspert	Opinia
	„Operacja – komentarz, patrz wyżej” [pkt. 2.3.2.1]
	„Postępowaniem, które prowadzi do wyleczenia jest leczenie operacyjne, jednak doszczętne, tj. najskuteczniejsze, bywa jedynie w około połowie przypadków. Skuteczność leczenia farmakologicznego (niezbędnego u niewyleczonych) – jest porównywalna do skuteczności stosowania analogów somatostatyny”

\* brak informacji o konflikcie interesów.

Źródło: AW-11, AW-12

### 2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tab. 11. Interwencje rekomendowane w wytycznych klinicznych do stosowania w akromegalii wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
	„Analogi somatostatyny, w opisanych przeze mnie wskazaniach” [pkt. 2.3.1.4]
	„W przypadku przeciwwskazań do zabiegu operacyjnego lub nieradykalnego zabiegu operacyjnego zalecane stosowanie analogów somatostatyny. <ul style="list-style-type: none"><li>• American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly – 2011 Update; L.Katzenstein et al. Endocrine Practice vol 17 (Suppl 4) July/August 2011.</li><li>• A Consensus on Criteria for Cure. A.Giustina et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(7): 3141-3148.</li><li>• Guidelines for Acromegaly Management: An Update. S.Melmed et al. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(5): 1509-1517”.</li></ul>

\* brak informacji o konflikcie interesów.

Źródło: AW-11, AW-12

**2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną**

Rada Konsultacyjna (RK) AOTM i Prezes AOTM wydali dotychczas 2 stanowiska/uchwały oraz 1 rekomendację dotyczące finansowania technologii lekowych w leczeniu pacjentów z akromegalią.

Tab. 12. Stanowiska/uchwały Rady Konsultacyjnej AOTM i rekomendacje Prezesa AOTM – akromegalia.

Uchwała/stanowisko Rady Konsultacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p><b><u>Uchwała nr 45/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.</u></b></p> <p>RK <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych <b>lanreotydu (Somatuline Autogel<sup>®</sup>)</b> w leczeniu <b>akromegalii i gigantyzmu</b>.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Z uwagi na porównywalną skuteczność lanreotydu do innych analogów somatostatyny, prostszy sposób podawania, a także niższy koszt leczenia i wynikające z tego oszczędności dla płatnika publicznego uzasadnione jest finansowanie leczenia tym preparatem ze środków publicznych.</p> <p><b>Uwagi i dodatkowe zalecenia:</b> RK uważa, iż stosowanie finansowanych ze środków publicznych pochodnych somatostatyny powinno być ograniczone przez umieszczenie ich w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, co zapewni właściwy nadzór oraz stosowanie tych leków zgodnie ze wskazaniami.</p>	<p>- //-</p>
<p><b><u>Stanowisko RK nr 9/2011 z dnia 21 lutego 2011r.</u></b></p> <p>RK <b>uważa za zasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „<b>Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert<sup>®</sup> (pegwisomant)</b>”.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Pegwisomant, lek sierocy w akromegalii, jest stosowany w III-IV linii leczenia, w przypadku oporności na inne terapie. W najnowszych wytycznych klinicznych <i>Endocrine Society, Acromegaly Consensus Group</i> zakwalifikowany został do IV linii leczenia ze słabymi rekomendacjami co do skuteczności. Nie działa przyczynowo, a jedynie hamuje objawy choroby; jest przy tym terapią kosztowo nieefektywną (ICER ponad 500 tys./LYG).</p>	<p><b><u>Rekomendacja nr 4/2011 z dnia 21 lutego 2011 r.</u></b></p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej (rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „<b>leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert<sup>®</sup> (pegwisomant)</b>”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> (...) Stosowanie preparatu pegwisomant w leczeniu akromegalii u pacjentów, u których poprzednie metody leczenia nie przyniosły oczekiwanych rezultatów, wiąże się z niewspółmiernie wysokimi kosztami, w stosunku do nieznaczących i niepewnych efektów leczenia. Efektywność leczenia w materiałach dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny nie została w wykazana w sposób dostatecznie wiarygodny. (...) Zaobserwowanym efektem farmakoterapii jest jedynie obniżenie poziomu IGF-1 oraz zmniejszenie nasilenia objawów choroby. Samo uzyskanie wyrównania tego parametru biochemicznego nie jest równoznaczne z uzyskaniem poprawy samopoczucia pacjenta. Należy mieć na uwadze, iż jest to jedynie leczenie objawowe. Terapia z wykorzystaniem preparatu pegwisomant nie zmniejsza rozmiarów guza i nie prowadzi do pełnego wyleczenia. Pegwisomant jest innowacyjny w swoim mechanizmie farmakodynamicznym. Został zakwalifikowany jako lek sierocy i jest zrozumiałe, że nie można oczekiwać efektywności kosztowej prowadzonej nim terapii. Nie mniej, nie jest on na tyle klinicznie efektywny, by stanowić istotny przełom w terapii i uzasadnić wysokie koszty jego stosowania. W związku z tym finansowanie tej technologii medycznej nie jest zasadne.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=12>

### 3. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tab. 13. Odnalezione rekomendacje do stosowania produktów leczniczych Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> (oktreotyd) w leczeniu pacjentów z akromegalią.

Kraj	Organizacja	Rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Uwagi
<b>Rekomendacje kliniczne</b>				
Polska	PTE	2007	pozytywna	leczenie I, II linii lub przed operacją
Stany Zjednoczone	AACE	2011, 2004	pozytywna	leczenie I linii i uzupełniające
Międzynarodowa	ACG	2010, 2009	pozytywna	leczenie I, II linii, uzupełniające lub przed operacją
Międzynarodowa, Ameryka Południowa	Panel ekspertów	2009	pozytywna	leczenie I linii u nowo zdiagnozowanych w określonych warunkach
Turcja	UI	2010	pozytywna	Leczenie I, II linii
Stany Zjednoczone	Panel ekspertów	2009	pozytywna	przed operacją
Australia	AP	2009	pozytywna	leczenie I linii lub uzupełniające, przed operacją
Francja	FPC, FES	2009	pozytywna	leczenie I lub II linii, przed operacją
Kanada	2008	CADATH	pozytywna	zwraca uwagę na niepewność związaną z oceną
Rumunia	Panel ekspertów	2008	pozytywna	leczenie III linii
Wielka Brytania	MTRAC	1998	pozytywna	leczenie II linii po zabiegu operacyjnym i/lub radioterapii
<b>Rekomendacje finansowe</b>				
Nowa Zelandia	PTAC	2009, 2010	pozytywna	-
Francja	HAS	2001, 2006	pozytywna	-
Australia	PBAC	1997, 2007	pozytywna	-
Australia	AG	2010		Aktywna akromegalia, niepowodzenie innej terapii, lub oczekiwanie efekt radioterapii, przy braku możliwości wykonania operacji
Wielka Brytania	NEDHCSC	2010, 2008	pozytywna	-

#### 3.1. Rekomendacje kliniczne

##### **Polska, Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE), 2007**

W leczeniu akromegalii **analogi somatostatyny o przedłużonym działaniu** mogą być podawane przed leczeniem operacyjnym, przewlekłe w przypadku nieskutecznej operacji, jak też wtedy, gdy leczenie operacyjne nie jest możliwe (przeciwwskazania, brak zgody pacjenta na leczenie chirurgiczne). Leczenie analogami somatostatyny w akromegalii prowadzi do normalizacji wydzielania GH u 50-60%, IGF-1 u 60-70%, zmniejszenia wielkości guza u 20-80% leczonych, zmniejszenia nasilenia zaburzeń metabolicznych oraz obniżenia zagrożenia zgonem.

Operacyjne zmniejszenie wielkości guza (niecałkowita resekcja) poprawia skuteczność późniejszego leczenia analogami somatostatyny.

Przedoperacyjne zastosowanie analogów somatostatyny zmniejsza wydzielanie GH i IGF-1, a tym samym obniża nasilenie zaburzeń metabolicznych, których obecność zwiększa częstość powikłań i nasila ryzyko operacyjne. Ponadto zmniejsza wielkość guza i upłynnia jego konsystencję, ułatwiając postępowanie neurochirurgiczne; zmniejsza obrzęk tkanek miękkich i skłonność do

bezdechu śródsewnego, co ma znaczenie przy intubacji chorych i w opiece okołoperacyjnej. Jest szczególnie istotne u chorych z zastoinową niewydolnością serca, w przebiegu kardiomiopatii akromegalicznej, ciężkiego bezdechu oraz przy kłopotach z intubacją lub w przypadku zaburzeń oddechowych.

Przed leczeniem operacyjnym proponuje się podawanie domięśniowo analogu somatostatyny o przedłużonym działaniu (oktreotyd LAR w dawce 20 mg, a następnie 30 mg lub odpowiadające dawki lanreotyd Autogel 90/120 mg co 4 tygodnie) w celu normalizacji lub możliwie maksymalnego obniżenia stężeń GH i IGF-1. Czas leczenia w przypadku mikrogruczolaków wynosiłby  $\geq 3$  miesiące, a w przypadku makrogruczolaków  $\geq 6$  miesięcy.

Zastosowanie jednolitego schematu postępowania w możliwie licznej grupie leczonych chorych pozwoliłoby na obiektywną ocenę odległej skuteczności terapii.

Źródło: AW-13

### **Stany Zjednoczone, American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE), 2011, 2004**

**Analogi somatostatyny** (lanreotyd Autogel, oktreotyd LAR) stosuje się jako leczenie podstawowe u pacjentów, którzy mają małe prawdopodobieństwo remisji po operacji lub nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego i jako leczenie uzupełniające u chorych z uporczywie niezmnijającym się GH i/lub wysokim poziomem IGF-1 po zabiegu chirurgicznym lub podczas przejściowego okresu po radioterapii.

Zastosowanie analogów somatostatyny jako leczenia podstawowego może być rozważone u pacjentów, którzy znajdują się w grupie wysokiego ryzyka operacyjnego, mają inwazyjnego guza (nieuciskającego na skrzyżowanie nerwów wzrokowych), niskie prawdopodobieństwo wyleczenia chirurgicznego i preferują tego rodzaju leczenie (Grade C<sup>2</sup>).

Sugeruje się, że zastosowanie analogów somatostatyny przed operacją zmniejsza ryzyko komplikacji (Grade C<sup>1</sup>; BEL 4<sup>3</sup>) oraz poprawia wyniki biochemiczne (Grade B<sup>4</sup>; BEL 2<sup>5</sup>), chociaż potrzebne są dalsze badania, żeby powszechnie stosować je w tym przypadku.

Źródło: AW-14 <https://www.aace.com/sites/default/files/AcromegalyGuidelines.pdf>,  
<https://www.aace.com/sites/default/files/AcromegalyGuidelines2004.pdf>

### **Międzynarodowa, Acromegaly Consensus Group, (ACG), 2009, 2010**

Stosowanie **ligandów receptora somatostatynowego** (oktreotyd LAR, lanreotyd Autogel [w USA Somatuline depot]) jest najbardziej odpowiednie: jako I linia leczenia, gdy jest małe prawdopodobieństwo przeprowadzenia operacji (rekomendacja uznaniowa<sup>6</sup>); po zabiegu chirurgicznym, kiedy nie udało się osiągnąć kontroli biochemicznej (silna rekomendacja<sup>7</sup>); przed zabiegiem, żeby poprawić stan pacjenta związany z ciężkimi chorobami współistniejącymi, które

<sup>2</sup> Rekomendacja oparta na słabych dowodach naukowych (C); nie ma przeciwwskazań do zalecenia ich stosowania lub ich kontynuowania.

<sup>3</sup> Poziom najlepszego dostępnego dowodu naukowego (ang. *best evidence level*) – 4 – opinia ekspercka.

<sup>4</sup> Rekomendacja oparta na pośrednich dowodach naukowych (B).

<sup>5</sup> Poziom najlepszego dostępnego dowodu naukowego (ang. *best evidence level*) – 2 – badanie prospektywne z lub bez randomizacji – ograniczenia wyników danych.

<sup>6</sup> Rekomendacja uznaniowa obejmowała dowody: bardzo niskiej jakości (opinia eksperta z 1 lub małej liczby niekontrolowanych badań wspierających) lub niskiej jakości (małe/nieliczne badania niekontrolowane z dużą liczbą przypadków).

<sup>7</sup> Rekomendacja silna obejmowała dowody: umiarkowanej jakości (1 lub mała liczba dużych niekontrolowanych badań lub metaanalizy) i wysokiej jakości (badania kontrolowane lub duże niekontrolowane badania z dużą liczbą przypadków i wystarczająco długim okresem obserwacji).

uniemożliwiają lub mogą skomplikować planowaną operację (nieudowodnione korzyści – rekomendacja uznaniowa); w celu poprawy kontroli choroby lub częściowej kontroli, w czasie pomiędzy zastosowaniem radioterapii, a początkiem osiągania maksymalnych korzyści z jej stosowania (radioterapia może być stosowany kilka lat do uzyskania kontroli choroby – silna rekomendacja). Ponadto w konsensusie z 2010 r. dodano, że terapia analogami somatostatyny po usunięciu guza poprawia odpowiedź na leczenie (dowód umiarkowanej jakości).

Źródło: AW-15 [http://jcem.endojournals.org/content/94/5/1509\\_full.pdf+html](http://jcem.endojournals.org/content/94/5/1509_full.pdf+html)  
[http://jcem.endojournals.org/content/95/7/3141\\_full.pdf+html](http://jcem.endojournals.org/content/95/7/3141_full.pdf+html)

#### **Międzynarodowa – Ameryka Południowa, Panel ekspertów, 2009**

**Analogi somatostatyny** są zalecane do stosowania w I linii leczenia u pacjentów, u których zdiagnozowano akromegalię, w przypadku gdy nie godzą się lub mają przeciwwskazania do przeprowadzenia operacji, są małe szanse na wyleczenie chirurgiczne, guz zajął zatokę jamistą lub istnieją trudności z dostępem do doświadczonego neurochirurga.

Źródło: AW-16 <http://www.springerlink.com/content/0g162x6025632715/>

#### **Turcja, Uniwersytet w Istanbule, 2010**

**Analogi somatostatyny** są zalecane do stosowania w I linii leczenia, w sytuacji gdy pacjent ma nieuciskającego guza i odmówił przeprowadzenia operacji, istnieją kliniczne przeciwwskazania do jej wykonania, są małe szanse na wyleczenie chirurgiczne lub istnieją trudności z dostępem do doświadczonego neurochirurga. Zaleca się je także po operacji, gdy nie udało się osiągnąć kontroli biochemicznej.

Źródło: AW-17

#### **Stany Zjednoczone, Panel ekspertów, 2009**

Podanie **analogów somatostatyny** przed operacją poprawia wyniki leczenia i zmniejsza występowanie chorób współistniejących związanych z akromegalią. Dostępne dowody naukowe potwierdzają niniejsze postępowanie w przypadku makrogruczolaka, natomiast brak jest badań odnoszących się do mikrogruczolaka, dlatego też analogi somatostatyny podaje się tylko w sytuacji zagrożenia wystąpieniem ryzyka związanego z obrzękiem tkanek miękkich. U niektórych pacjentów z akromegalią chorobę udaje się kontrolować dawkami podawanymi w odstępach dłuższych niż 4 tygodnie, jednak brak jest wystarczających danych, żeby zalecać takie postępowanie, nie ma również danych na temat czynników wskazujących na uzyskanie odpowiedzi u tych pacjentów.

Źródło: AW-18

<http://ukpmc.ac.uk/articles/2913001;jsessionid=466BB0865C26D9EC24664CE18C69FEDF?pdf=render>

#### **Australia, Australian Prescriber (AP), 2009**

Leczenie **analogami somatostatyny** jest skuteczne u około 60% pacjentów (kontrola wydzielania nadmiaru GH). Jest często stosowane jako terapia uzupełniająca po nieudanej operacji, a ostatnio jako leczenie I linii (badania wykazały, że można wtedy osiągnąć biochemiczną kontrolę akromegalii i zmniejszenie guza), szczególnie, kiedy leczenie chirurgiczne nie jest możliwe w inwazyjnym makrogruczolaku. Analogi somatostatyny mogą być także stosowane przed operacją, u pacjentów z istotnym bezdechem śródnocnym lub chorobą układu krążenia, jako próba szybkiego obniżenia stężenia GH i ewentualnego zmniejszenia powikłań okołoperacyjnych.

Źródło: AW-19 <http://www.australianprescriber.com/magazine/32/1/19/21>

#### **Francja, French Pituitary Club, French Endocrinology Society (FPC, FES), 2009**

**Analogi somatostatyny** (oktreotyd, lanreotyd) mogą być podawane jako:



- pierwsza opcja leczenia, u pacjentów z akromegalią, którzy nie mogą być operowani z powodu inwazyjnego makrogruczolaka nieuciskającego na skrzyżowanie nerwów wzrokowych, kiedy odmawiają leczenia chirurgicznego lub mają przeciwwskazania do tego rodzaju leczenia;
- druga opcja terapeutyczna, u osób niewyleczonych operacyjnie.

Analogi somatostatyny mogą być stosowane przed operacją jedynie w następujących przypadkach: ryzyka związanego z chorobami współistniejącymi (bezsensowność śródmożna, poważne nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca itd.), w celu poprawy przed- i okołoperacyjnego komfortu; nasilających się powikłań akromegalii (zespołu bezdechu sennego, chorób serca, cukrzycy), w celu kontrolowania nadmiernego wydzielania GH poprzez leczenie  $\geq 3$  miesiące przed operacją; wystąpienia gruczolaka nieinwazyjnego w oczekiwaniu na zmniejszenie guza, tak aby ułatwić jego usunięcie, pamiętając, że nie ma formalnych dowodów na skuteczność tego rodzaju działania.

Źródło: AW-20AW-21

### **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2008**

Oktreotydy zostały zatwierdzone przez Health Kanada do stosowania w następujących wskazaniach: akromegalia, guzy neuroendokrynne, po operacjach trzustki, w przypadku krwawienia z żyłaków przełyku. Oktreotydy jest również stosowany w innych niezatwierdzonych wskazaniach.

CADTH podkreśla znaczącą niepewność związaną z oceną oktreotydy: brak zaobserwowanego wpływu na śmiertelność, korzyść kliniczna dotyczy zastępczych punktów końcowych lub krótkoterminowej kontroli symptomów akromegalii. Wpływ na zależną od zdrowia jakość życia oraz optymalny czas trwania terapii oktreotydem pozostają nieznane. W krótkim horyzoncie czasowym stosowanie oktreotydy nie wiąże się ze znaczącymi działaniami niepożądanymi.

Źródło: AW-21 [http://cadth.ca/media/pdf/O0348\\_Octreotide\\_to\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/O0348_Octreotide_to_e.pdf)

### **Rumunia, Panel ekspertów, 2008**

Terapia **analogami somatostatyny** jest w większości przypadków trzecią opcją terapeutyczną (po leczeniu chirurgicznym i radioterapii) stosowaną u pacjentów z akromegalią. Zgodnie z europejskimi i międzynarodowymi zaleceniami klinicznymi dąży się do tego, by farmakoterapia stała się II (jeżeli nie I) linią leczenia tej choroby.

Źródło: AW-22 <http://www.revistafarmacia.ro/20086/issue62008art02.html>

### **Wielka Brytania, Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee (MTRAC) 1998**

Oktreotydy stanowi opcję II linii w leczeniu akromegalii po zabiegu chirurgicznym i/lub radioterapii. We wszystkich przypadkach korzyści z zastosowania oktreotydy należy rozważyć względem ryzyka działań niepożądanych w długoterminowej terapii oraz wysokich kosztów leczenia. Oktreotydy LAR można stosować wyłącznie u pacjentów odpowiadających na oktreotydy s.c.

Źródło: AW-23 <http://www.mtrac.co.uk/>

## **3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych**

### **Nowa Zelandia, Pharmaceutical Management Agency of New Zealand (PHARMAC) 2009, 2010**

W 2010r. PHARMAC rekomenduje rozszerzenie wskazań dla finansowania oktreotydy o leczenie pacjentów z akromegalią, którzy nie wyrażają zgody lub nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego i/lub radioterapii lub pacjentów w okresie przejściowym do czasu uzyskania pełnej efektywności radioterapii w przypadku niepowodzenia terapii agonistami dopaminy (DA). Inne, ujęte wcześniej wskazania w leczeniu akromegalii to: niepowodzenie zabiegu chirurgicznego, radioterapii i terapii DA. Przesłankę dla kontynuacji leczenia oktreotydem stanowi fakt zmniejszenia poziomu IGF-1 podczas terapii oraz uzyskanie korzyści klinicznych przez pacjenta.

Stosowania oktreotydu należy zaprzestać, jeśli poziom IGF-1 nie zmniejszył się po 3 miesiącach leczenia. U pacjentów po radioterapii terapię oktreotydem należy przerwać co 2 lata na okres 1 miesiąca w celu oceny występowania remisji.

Źródło: AW-24

<http://www.pharmac.govt.nz/2010/03/22/2010-02-22%20consultation%20on%20a%20proposal%20to%20widen%20access%20to%20octreotide.pdf>

### **Francja, Haute Autorité de Santé (HAS) 2001, 2006**

W 1990r. HAS rekomenduje finansowanie produktu **Sandostatin** 50, 100 i 500 100µg/ml w leczeniu akromegalii (**refundacja 100%**). W 2001r. przedłużono decyzję w sprawie finansowania, szczegółowe wskazanie dotyczyło pacjentów, u których nie nastąpiła normalizacja stężenia GH po zabiegu chirurgicznym i/lub radioterapii oraz pacjentów z rozległymi lub inwazyjnymi, nieoprowalnymi makrogruczolakami. HAS podkreśla bezpośrednie i wynikające z powikłań akromegalii zagrożenie dla pacjenta, charakter objawowy terapii oktreotydem, umiarkowane korzyści i bezpieczeństwo, 2-liniowy charakter interwencji oraz istnienie alternatywnych terapii. Podobnie w 2001 r. przedłużono decyzję o finansowaniu również dla **Sandostatin LP** 10, 20 i 30 mg w leczeniu akromegalii u pacjentów odpowiednio kontrolowanych preparatem Sandostatin oraz w przypadku nieskuteczności / niewystarczających efektów chirurgii, radioterapii lub leczenia agonistami dopaminy lub w okresie przejściowym przed odpowiedzią na radioterapię (**refundacja 100%**). HAS uznaje dużą istotność tej interwencji. Pierwotna rekomendacja dla Sandostatin LP z 1997r. podkreślała korzyść związaną ze zwiększeniem zakresu możliwych schematów dawkowania w odniesieniu do produktu Somatulin LP (1 zastrzyk/miesiąc vs 2-3/miesiąc) oraz zwiększeniem wygody pacjenta w odniesieniu do Sandostatin.

W 2006 r. zmieniono poziom refundacji na **65%** dla dostępnych form oktreotydu: Sandostatin i Sandostatin LP.

Źródło: AW-25 [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_474592/sandostatine?xtmc=sandostatine&xtr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_474592/sandostatine?xtmc=sandostatine&xtr=1)  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010151.pdf>  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010380.pdf>

### **Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 1999, 2007**

W 1999r. PBAC rekomenduje finansowanie oktreotydu LAR 10, 20 i 30 mg w ramach Programu Leków Wysokospecjalistycznych u pacjentów z aktywną akromegalią kontrolowaną produktem Sandostatin s.c. w oparciu o podobny profil bezpieczeństwa i efektywność oraz analizę minimalizacji kosztów w odniesieniu do produktu krótko działającego. PBAC uważa, iż forma LAR jest bardziej akceptowana przez pacjentów ze względu na dawkowanie 1x/miesiąc zamiast 3x/dobę w przypadku formy krótko działającej.

W marcu 2007 PBAC zaleca zmianę sformułowania dotyczącego populacji docelowej dla oktreotydu (Sandostatin 50, 100 i 500 µg oraz Sandostatin LAR 10, 20 i 30 mg) na zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym: pacjenci nie kwalifikujący się lub nie wyrażający zgody na zabieg chirurgiczny.

Źródło: AW-26 <http://www.pbs.gov.au/info/industry/pricing/pbs-items/therapeutic-relativity-sheets>  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E81C251201FE3706CA256F180046C88E/\\$File/recdec99.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E81C251201FE3706CA256F180046C88E/$File/recdec99.pdf)  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/125B932C6F3F3788CA2572BB0017681D/\\$File/mar07\\_positive.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/125B932C6F3F3788CA2572BB0017681D/$File/mar07_positive.pdf)

### **Australia, Australian Government, Department of Health and Ageing, 2010**

Program Leków Wysokospecjalistycznych (*The Highly Specialised Drugs Program*) obejmuje oktreotydyd w dawce 50, 100 i 500 µg oraz oktreotydyd LAR w dawce 10 mg, 20 mg i 30 mg.

Ograniczenie stosowania do aktywnej akromegalii u pacjentów z średnim poziomem GH >2,5/l oraz:

- po niepowodzeniu innej terapii, w tym agonistami dopaminy lub
- jako leczenie w trakcie oczekiwania na efekt radioterapii, po niepowodzeniu leczenia agonistami dopaminy,
- jeśli pacjent nie kwalifikuje się lub nie wyraża zgody na zabieg chirurgiczny, przy przeciwwskazaniach do radioterapii.

U pacjentów po radioterapii leczenie należy zakończyć jeżeli obserwuje się biochemiczne wskaźniki remisji (IGF-1 zgodny z normą) po zaprzestaniu stosowania oktreotydydu przez  $\geq 4$  tyg. Stosowania oktreotydydu zaprzestaje się co 2 lata w czasie 10 lat od radioterapii w celu oceny wystąpienia remisji. Leczenie należy zakończyć, gdy poziom IGF-1 nie obniża się po 3 miesiącach terapii w dawce 100  $\mu\text{g}$  3x/dobę.

Źródło: AW-27 <http://www.pbs.gov.au/publication/schedule/2010/2010-10-01-HSD-schedule.pdf>

**Wielka Brytania, North and East Devon Healthcare Community Shared Care (NEDHCSC), 2008 (aktualizacja 2010), 2006 (aktualizacja 2008)**

Produkty lecznicze Sandostatin Lar<sup>®</sup> (oktreotydyd), Somatuline LA<sup>®</sup> i Somatulie LA Autogel<sup>®</sup> (lanreotydyd) są **rekomendowane** w leczeniu pacjentów z akromegalią, których stan jest zadowolająco kontrolowany oktreotydydem podawanym podskórnym, w sytuacji gdy operacja, radioterapia lub leczenie agonistami dopaminy jest niewłaściwe lub nieskuteczne, lub w okresie przejściowym do czasu, gdy radioterapia stanie się w pełni skuteczna.

([http://www.northdevonhealth.nhs.uk/ndht/departments/clinical\\_support/pharmacy/FORMULARIES/Octreotide-acromegaly-adults%20-%20NOV08.pdf](http://www.northdevonhealth.nhs.uk/ndht/departments/clinical_support/pharmacy/FORMULARIES/Octreotide-acromegaly-adults%20-%20NOV08.pdf))

([http://www.northdevonhealth.nhs.uk/ndht/departments/clinical\\_support/pharmacy/FORMULARIES/LA%20somatostatin%20SCG%20Sept%2006%20Final.pdf](http://www.northdevonhealth.nhs.uk/ndht/departments/clinical_support/pharmacy/FORMULARIES/LA%20somatostatin%20SCG%20Sept%2006%20Final.pdf))



## 4. Finansowanie ze środków publicznych

### 4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Obecnie produkt leczniczy Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> (lanreotydyd) jest finansowany ze środków publicznych:

- w ramach wykazów leków refundowanych we wskazaniu: akromegalia (opłata ryczałtowa),
- w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów z rozpoznaniem: nowotwór złośliwy żołądka (C16.X-C16.6, C16.8, C16.9), nowotwór złośliwy jelita cienkiego (C17.X-C17.3, C17.8, C17.9), nowotwór złośliwy jelita grubego (C18.X-C18.9), nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (C19.X), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20.X), nowotwór złośliwy trzustki (C25.X-C25.4, C25.7-C25.9), nowotwór złośliwy innych i niedokładnie określonych narządów trawiennych (C26.X, C26.8, C26.9), nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34.X-C34.3, C34.8, C34.9), nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych (C75.X), nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80.X), inne zaburzenia endokrynologiczne (E34.X-E34.5, E34.8, E34.9).

Źródło: [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zalacznik2\\_choroby\\_22122010.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik2_choroby_22122010.pdf),  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3913>

Tab. 14 Finansowanie produktów leczniczych Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup>, Somatuline Autogel<sup>®</sup> w ramach listy leków refundowanych we wskazaniu: akromegalia.

Produkt	DDD	Dawka	Łączna zawartość opakowania	Cena detaliczna [PLN]	Limit [PLN]	Kwota refundacji [PLN]	Rodzaj odpłatności/ dopłata pacjenta [PLN]
Sandostatin <sup>®</sup>	0,7 mg	0,05 mg/ml	0,25 mg	94,13	94,13	90,93	Ryczałt/ 3,20
		0,10 mg/ml	0,50 mg	168,03	168,03	164,83	
		0,20 mg/ml	1,00 mg	325,62	325,62	322,42	
Sandostatin <sup>®</sup> LAR <sup>®</sup>		10 mg	10 mg	3 109,74	3 109,74	3 106,54	
		20 mg	20 mg	4 143,16	4 143,16	4 139,96	
		30 mg	30 mg	5 176,57	5 176,57	5 173,37	
Somatuline Autogel <sup>®</sup>	3 mg	60 mg	60 mg	3 072,00	3 072,00	3 068,80	
		90 mg	90 mg	4 091,60	4 091,60	4 088,40	
		120 mg	120 mg	5 121,78	5 121,78	5 118,58	

Źródło: AW-2, [http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista\\_f/list?newSearch=true](http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista_f/list?newSearch=true)

W związku z faktem, iż do dnia 02.11.2011 r. nie otrzymano danych liczbowych z NFZ dotyczących analogów somatostatyny finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu: akromegalia, o które wystąpiono pismem z dnia 13.09.2011 r. znak: AOTM/3848/OT/0760/25/11/JM poniżej przedstawiono dostępne dane (za okres styczeń-grudzień 2010 r. – otrzymane z MZ pismem z dnia 04.08.2011 r. znak: MZ-PL-460-8537-205/KKU/11 oraz za okres styczeń-lipiec 2011 r. – ze strony internetowej NFZ).

Tab. 15. Dane liczbowe dotyczące analogów somatostatyny finansowanych ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z akromegalią.

Produkt leczniczy	Substancja czynna	Dawka	Ilość wydanego leku		Kwota refundacji [PLN]	
			2010 r.	2011 r. (I-VII)	2010 r.	2011 r. (I-VII)
Somatuline Autogel <sup>®</sup>	lanreotyd	0,06 g/dawkę	271	169	831 644,80	518 633,60
Somatuline Autogel <sup>®</sup>		0,09 g/dawkę	574	302	2 346 681,60	1 234 700,00
Somatuline Autogel <sup>®</sup>		0,12 g/dawkę	1 479	1 064	7 570 128,55	5 445 143,96
Sandostatin <sup>®</sup>	oktreotyd	0,05 mg/1 ml	71	25	6 456,03	2 273,25
Sandostatin <sup>®</sup>		0,1 mg/1 ml	530	235	87 359,48	38 628,42
Sandostatin <sup>®</sup>		0,2 mg/1 ml	-	-	-	-
Sandostatin Lar <sup>®</sup>		10 mg	498	249	1 547 056,92	773 372,97
Sandostatin Lar <sup>®</sup>		20 mg	1 794	1 014	7 426 680,76	4 197 697,40
Sandostatin Lar <sup>®</sup>		30 mg	2 435	1 488	12 597 025,46	7 697 345,04

Źródło:AW-9, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4620>

#### 4.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Na podstawie materiałów przekazanych przez podmiot odpowiedzialny (pismo z dnia 13 października 2011 r. Załącznik AW-10 ), poniżej zestawiono informacje dotyczące poziomu refundacji oraz krajów, w których produkty lecznicze Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> zostały objęte finansowaniem ze środków publicznych.

Tab. 16. Informacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Sandostatin®, Sandostatin® LAR® (oktreotyd) w innych krajach.

Kraj	Refundacja	Ograniczenia	Sandostatin LAR			Sandostatin	
			10 mg	20 mg	30 mg	50µg	100µg
Austria	100%	Wymagana zgoda konsultanta medycznego	+	+	+	+	+
Belgia	100%	1. leczenie biegunki nieodpowiadającej na leczenie antybiotykami, loperamidem lub difenokylatem trwającej dłużej niż jeden miesiąc i skutkującej zmniejszeniem masy ciała o minimum 10% u pacjentów z nabytym zespołem odporności. Leczenie powinno być prowadzone w ośrodku referencyjnym . Wymagana zgoda konsultanta medycznego. Zgoda obejmuje okres 1 m-ca i może zostać przedłużona o następny miesiąc. 2. Leczenie akromegalii w oparciu o pisemny raport lekarza internisty lub neurochirurga. Wymagana zgoda konsultanta medycznego. Refundacja ograniczono do okresu 12m-cy i może zostać przedłużona o następne 12m-cy.	brak w obrocie	+	+	brak w obrocie	brak w obrocie
Bułgaria	100%	Refundacja szpitalna	brak w obrocie	+	brak w obrocie	brak w obrocie	+
Cypr	100%	Recepty mogą wystawiać onkolodzy i endokrynolodzy	+	+	+	brak w obrocie	+*
Czechy	90,80%	1.Leczenie akromegalii i guzów przysadki (wydzielających TSH); 2. Leczenie objawowych, czynnych hormonalnie guzów żołądka, jelit i trzustki; 3. Oftalmopatia pochodzenia endokrynnego.	brak w obrocie	+	+	brak w obrocie	+*
Dania	100%	Refundacja szpitalna	+	+	+	+	+
Estonia	100% refundacji do poziomu 20 mg. W przypadku potrzeby zastosowania wyższych dawek niż 20 mg szpital musi sfinansować je z własnego budżetu.		+	+	brak w obrocie	brak w obrocie	nie
Finlandia	Podstawowa 42%; specjalna 100% (od 1.11.2010 r.)		+	+	+	+	+
Francja	100%	brak	+	+	+	brak w obrocie	brak w obrocie
Grecja	100%	Refundacja szpitalna	+	+	+	brak w obrocie	+
Hiszpania	100%	Płatnik pokrywa 90% kosztów terapii, pacjent dopłaca 10% do kwoty 2,64 EURO	+	+	+	+	+
Holandia	100%	brak	+	+	+	+	+
Irlandia	100%	Recepty realizowane są w warunkach otwartych	+	+	+	+	+
Islandia	100%	Refundacja szpitalna	+	+	+	+	+
Litwa	100%	Lek nabywany poprzez przetargi dla ograniczonej liczby osób (40)	+	+	brak w obrocie	brak w obrocie	nie
Luksemburg	100%	brak	+	+	+	brak w obrocie	+

w leczeniu pacjentów z akromegalią

Liechtenstein	100%	brak	+	+	+	+	+
Łotwa	100%	Refundacja ograniczona do akromegalii. Recepty wypisują endokrynolodzy.	+	+	+	brak w obrocie	nie
Malta	100%	Lek wypisywany przez konsultantów z dziedziny onkologii i endokrynologii. Początkowa dawka 20 mg co 4 tyg. przez okres 3 m-cy, a potem dawka dostosowywana jest do dawki max. 30 mg co 4 tyg.	+	+	brak w obrocie	brak w obrocie	brak w obrocie
Niemcy	100%	Pacjenci wnoszą dopłatę wynoszącą 10% kosztów terapii – co najmniej 5 EURO i nie więcej niż 10 EURO	+	+	+	brak w obrocie	+
Norwegia		Refundacja wynosi 62% do poziomu 520 NOK dla okresu 3m-cznej terapii. Wskazania do refundacji: 1. leczenie objawów u pacjentów z czynnymi hormonalnie guzami żołądka, jelit i trzustki; 2. akromegalia u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne i radioterapia jest niewskazana lub nieskuteczna (brak satysfakcjonującej odpowiedzi w zakresie GH i IGF-1)	+	+	+	brak w obrocie	+
Portugalia	100%	Refundacja szpitalna	+	+	+	+	+
Rumunia	100%	Refundacja na podstawie zgody udzielonej przez narodowego płatnika	+	+	+	brak w obrocie	+
Słowacja	100%	Lek wypisywany przez endokrynologów, endokrynologów dziecięcych, gastroenterologów, gastroenterologów dziecięcych, hepatologów, onkologów, onkologów dziecięcych, radioterapeutów, hematologów. Refundacja po zatwierdzeniu przez płatnika: 1. Akromegalia – w przypadku nieskuteczności neurochirurgii lub radioterapii i w przypadku utrzymującej się nadczynności przysadki, mimo leczenia agonistami dopaminy, dodatkowo w przypadku powikłań narządowych wynikających z akromegalii; 2. W przypadku guzów tyreotropowych leczenie przed zabiegiem operacyjnym, ewentualnie przed leczenie długoterminowe po niepowodzeniu zabiegu operacyjnego lub radioterapii; 3. Karcinoid (szczególnie w przypadku objawów zespołu rakowiaka) w przypadku leczenia przed zabiegiem operacyjnym, lub w przypadku zaistnienia przeciwwskazań do zabiegu operacyjnego lub leczenia pacjentów z czynnymi hormonalnie przerzutami.	+	+	+	brak w obrocie	+
Słowenia	100%	brak	+	+	+	nie	+
Szwajcaria	100%	brak	+	+	+	+	+
Szwecja	100%	brak	+	+	+	+	+
Węgry	100%	Lek przepisywany przez specjalistów. Brak ograniczeń refundacyjnych w przypadku leczenia czynnych hormonalnie guzów żołądka, jelit, trzustki. W przypadku akromegalii stosuje się zgody indywidualne.	+	+	+	brak w obrocie	+
Wielka Brytania	100%	Lek wypisywany przez klinicystów. Wydawany w aptekach szpitalnych lub otwartych.	+	+	+	+	+
Włochy	100%	brak	+	+	+	+	+

\*brak ograniczeń refundacyjnych

## 5. Wskazanie dowodów naukowych

### 5.1. Analiza kliniczna

#### 5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Tab. 17. Metodologia analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Liczba włączonych dowodów naukowych
et al (Aestimo sc), 2011	Porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oktreotydu w leczeniu akromegalii	Do 02 maja 2011r. (MEDLINE przez PubMed, EmBase przez Elsevier, Cochrane i inne)	<b>populacja:</b> chorzy z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia jest niewskazana/ nieskuteczna, lub będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego wyniku działania radioterapii; <b>interwencja:</b> oktreotydu; <b>komparator:</b> placebo, lanreotydu, <b>punkty końcowe:</b> śmiertelność i jakość życia, a także ocena stężenia hormonów GH i IGF-1, objawy kliniczne - ocena objętości stopy, obwodu palca, masy ciała, preferencję pacjentów, bezpieczeństwo; <b>typ badań:</b> randomizowane badania kliniczne, niezależnie od języka, opublikowane w postaci pełnych tekstów, badania obserwacyjne, przeglądy systematyczne.	2 przeglądy systematyczne: Freda 2005, Malmed 2005  3 badania porównujące oktreotydu z placebo: Ezzat 1992, Fredstorp 1990, Hansen 1994;  2 badania porównujące OCT LAR z LAN PR: Amato 2002, Chanson 2000  1 badanie porównujące OCT LAR z LAN Agt: Andries 2008

W wyniku przeprowadzonego przez autorów analiz podmiotu odpowiedzialnego wyszukiwania w medycznych bazach danych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono:

- 2 badania spełniające kryteria przeglądu systematycznego, które oceniały skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania oktreotydu u chorych na akromegalię (Freda 2005, Melmed 2005) patrz opis metodyki tabela 18,
- 3 badania RCT porównujące oktreotydu z placebo (Ezzat 1992, Fredstorp 1990, Hansen 1994) patrz opis metodyki tabela 19,
- 2 RCT porównujące OCT LAR z LAN PR (Amato 2002, Chanson 2000) patrz opis metodyki tabela 20,
- 1 badanie porównujące OCT LAR z LAN Agt tj. Autogel (Andries 2008) patrz opis metodyki tabela 21.

Ponadto autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego przeprowadzili dodatkową ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa długo działającej postaci oktreotydu w oparciu o publikacje badań obserwacyjnych. Włączono do niej prospektywne badania obserwacyjne (także bez grupy kontrolnej, oraz badania RCT, w których ramię oktreotydu spełniało kryteria włączenia) o okresie obserwacji  $\geq 48$  tygodni (12 dawek leku), prezentujące dane dla punktów końcowych: stężenie IGF oraz GH oraz odsetek chorych z normalizacją tych stężeń, odpowiedź na leczenie, jakość życia. Włączono do niej 23 publikacje, których opis metodyki znajduje się w załączniku AW-36

W ramach wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia (badania pragmatyczne, fazy IV lub rejestry chorych oceniające pacjentów z akromegalią, u których interwencję stanowił oktreotydu krótko i długo działający): Jaquet 2003 opisującą rejestr francuski oraz Reincke i Petersenn 2008 opisującą rejestr niemiecki.

Tab. 18. Metodologia przeglądów systematycznych uwzględnionych w AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Liczba włączonych badań
Freda 2005	Ocena skuteczności długo działających analogów somatostatyny w leczeniu akromegalii. Przegląd systematyczny i metaanaliza	Do 2003 r. (Medline przez PubMed)	<p><b>Typ badań:</b> Prospektywne badania kliniczne z randomizacją, prospektywne badania obserwacyjne.</p> <p><b>Populacja:</b> Przynajmniej 5 osób z aktywną klinicznie akromegalią.</p> <p><b>Interwencja:</b> <math>\geq 3</math> m-czne leczenie (oktreotyd LAR lub lanreotyd o powolnym uwalnianiu SR) jako leczenie I albo II linii oraz dodatkowo OCT s.c. stosowany jako leczenie I linii</p>	Włączono 44 badania oceniające: biochemicznie skuteczność OCT LAR jako terapii II linii, biochemicznie skuteczność LAN SR jako terapii II linii, biochemicznie skuteczność analogów somatostatyny jako leków I linii, wpływ OCT LAR na wielkość guza jako terapii II linii, wpływ LAN SR na wielkość guza jako terapii II linii, wpływ analogów somatostatyny na wielkość guza jako leków I linii
Melmed 2005	Podsumowanie wyników badań oceniających skuteczność terapii analogami somatostatyny. Przegląd systematyczny badań klinicznych.	Do marca 2004r. (Medline przez PubMed, listy referencji odnalezionych badań).	<p><b>Typ badań:</b> Badania kliniczne z randomizacją, prospektywne badania bez randomizacji, badania retrospektywne, opisy przypadku lub serii przypadków.</p> <p><b>Populacja:</b> Pacjenci ze zdiagnozowaną akromegalią, wynikającą z obecności gruczolakoraka przysadki produkującego GH. Wykluczono badania oceniające pacjentów po wcześniejszej radioterapii lub chirurgii; pacjenci mogli być leczeni wcześniej analogami somatostatyny lub agonistami dopaminy.</p> <p><b>Interwencja:</b> Leczenie OCT, OCT LAR, LAN lub LAN Agt, stosowanymi jako terapia I linii, lub terapia przed chirurgią lub radioterapią</p>	Włączono 15 badań z których 3 porównywały lek z PLC lub najlepszą opieką medyczną, 1 porównywało dwa aktywne leki, 2 porównywały różne schematy leczenia, natomiast 9 porównywało dany punkt końcowy przed oraz po zastosowaniu leczenia.

Tab. 19. Metodologia badań pierwotnych uwzględnionych w AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny dla porównania oktreotyd vs placebo.

Badanie	Metodyka	Okres leczenia	Liczba i charakterystyka populacji	Interwencja	Ocenił punkty końcowe
Ezzat 1992	Prospektywne badanie z randomizacją z kontrolą placebo, w układzie równoległym, podwójnie zaślepione. Skala Jadad: 5/5 Sponsor: Sandoz Research Institute.	I faza 4 tyg. (porównanie z placebo), II faza 6 m-cy porównanie dwóch dawek	I faza N=115 (OCT 60; PLC 55) II faza N=104 (50 - OCT 100 µg, 54 - OCT 250µg)  <b>Kryteria włączenia:</b> poziom GH > 2 µg/l w trakcie 2-godzinnego testu obciążenia 100 g glukozy. <b>Kryteria wyłączenia:</b> radioterapia przysadki w czasie poprzedzających 12 miesięcy, leczenie przy pomocy bromokryptyny w okresie ostatniego miesiąca, wcześniejsze leczenie oktreotydem, ektopowe wydzielanie hormonu uwalniającego GH, kamica pęcherzyka żółciowego	I faza OCT 50µg sc co 8 h przez 1 tydz. , następnie przez 3 tyg. 100µg sc co 8 h (łącznie dawka 300µg/dz.). PLC  II faza OCT 100µg sc co 8h (łącznie dawka 300µg/dz.). OCT 250µg sc co 8h (łącznie dawka 750µg/dz.).	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena poziomu GH, IGF-1,</li> <li>ból głowy i stawów,</li> <li>częstość oddechu,</li> <li>obwód palca.</li> </ul>
Fredstorp 1990	Prospektywne badanie z randomizacją z kontrolą placebo, w układzie równoległym, podwójnie zaślepione. Skala Jadad: 5/5 Sponsor: Grant Swedish Medical Research Council, the Funds of Karolinska Institute i Sandoz Ltd, Switzerland.	14 dni	OCT N=10  PLC N=10  <b>Kryteria włączenia:</b> aktywna akromegalia obecne objawy kliniczne, podwyższony poziom GH; wartości GH >2 µg/l podczas testu obciążenia glukozą. <b>Kryteria wyłączenia:</b> choroba nerek lub wątroby zawał serca w czasie poprzedzających 6 miesięcy.	OCT 50 µg sc co 8h w dniach 1. oraz 2., 100 µg w dniach 3. oraz 4., 150 µg w dniach 5. i 6. oraz 200 µg co 8 godzin w dniach 7.-14. PLC.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena poziomu GH, IGF-1,</li> <li>badanie wystąpienia działań niepożądanych.</li> </ul>
Hansen 1994	Prospektywne badanie z randomizacją z kontrolą placebo, cross-over, podwójnie zaślepione. Skala Jadad: 5/5 Sponsor: Foundation for Medical Research in the county of Funen. Leki dostarczyła firma Dandoz AS Denmark.	4 tyg.	N=12  <b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci z akromegalią (zdiagnozowana przez brak obniżenia GH poniżej poziomu 5 mU/l w teście z obciążeniem glukozą, nie dokonywano selekcji pacjentów, przedstawiono jedynie ich charakterystykę). <b>Kryteria wyłączenia:</b> bd.	OCT 150 µg/dz przez pierwsze 3 dni oraz 300 µg/dz (w trzech podaniach) przez 4 tygodnie. PLC  Okres wypłukiwania leku wyniósł 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena poziomu osocznego GH, IGF-1</li> <li>ocena masy ciała, beztłuszczowej masy ciała, masy tłuszczowej,</li> <li>ocena objętości stopy, oraz obwodu palca.</li> </ul>

OCT – oktreotyd, PLC - placebo.

Tab. 20 Metodologia badań pierwotnych uwzględnionych w AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny dla porównania oktreotydu długo działającego (OCT LAR) vs lanreotydu o powolnym uwalnianiu (LAN PR).

Badanie	Metodyka	Okres leczenia	Liczba i charakterystyka populacji	Interwencja	Ocenił punkty końcowe
Amato 2002	Prospektywne badanie z randomizacją z kontrolą placebo, w układzie równoległym. Zaślepieni radiolodzy oceniający zdjęcia, brak zaślepienia interwencji. Skala Jadad: 3/5 Sponsor: bd.	24 m-ce	OCT LAR N=8 LAN PR N=12  <b>Kryteria włączenia:</b> nowo zdiagnozowani chorzy z akromegalią, choroba aktywna zdiagnozowana na podstawie danych klinicznych, laboratoryjnych i neurologicznych <b>Kryteria wyłączenia:</b> bd.	OCT LAR, początkowo 20 mg co 28 dni. Po 3 podaniach leku u 5 chorych zwiększono dawkę do 30 mg, a u 1 zmniejszono do 10 mg, 3 chorych pozostało przy dawce początkowej 20 mg); LAN PR i.m. początkowo 30 mg co 10 dni. Po 3 m-cach u 5 chorych zwiększono dawkę do 30 mg, u 1 zmniejszono do 10 mg, 3 chorych pozostało przy dawce początkowej 20 mg. Po 3 mcach/podaniach dawkowanie zmieniono w zależności od odpowiedzi na leczenie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wielkości guza (ocena za pomocą rezonansu magnetycznego),</li> <li>wydzielanie hormonu wzrostu (GH),</li> <li>stężenie IGF-1 w surowicy,</li> <li>ocena pola widzenia (ocena za pomocą perymetrii Goldmann'a).</li> </ul>
Chanson 2000	Prospektywne badanie z randomizacją w układzie równoległym, z aktywną grupą kontrolną. Brak zaślepienia. Skala Jadad: 3/5 Sponsor: Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.	6 miesięcy	OCT LAR N=90 (86) LAN PR N=21 <b>Kryteria włączenia:</b> chorzy z akromegalią; przynajmniej 3 iniekcje lanreotydu SR przed 1 dniem badania; chorzy byli włączani do badania niezależnie od ich wcześniejszej odpowiedzi na leczenie analogami somatostatyny. <b>Kryteria wyłączenia:</b> stosowanie agonistów dopaminy lub oktreotydu podawanego podskórnie na 4 tygodnie przed skryningiem lub radioterapia w ciągu 12 miesięcy poprzedzających skryning.	LAN PR w dawce 30 mg, podawany im. 2-3 razy w m-cu (częstotliwość dawkowania taka sama jak przed rozpoczęciem badania) – przez pierwsze 3 m-ce, a następnie OCT LAR w dawce 20 mg (miesiące 4-6).  OCT LAR podawany im raz w miesiącu – przez pierwsze 3 m-ce podawano dawkę 20 mg, a następnie dostosowywano ją indywidualnie do pacjenta na podstawie poziomu GH w 3 m-cu (stężenie GH < 2,6 mU/l, 2,6-6,5 mU/l i > 6,5 mU/l odpowiadało przypisaniu dawki 10, 20 i 30 mg OCT LAR).	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany stężenia GH oraz IGF-1,</li> <li>ocena tolerancji oraz bezpieczeństwa leków.</li> </ul>



Tab. 21 Metodologia badań pierwotnych uwzględnionych w AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny dla porównania oktreotyd długo działający (OCT LAR) vs lanreotyd długo działający (LAN Agt).

Badanie	Metodyka	Okres leczenia	Liczba i charakterystyka populacji	Interwencja	Oceniłone punkty końcowe
Andries 2008	Prospektywne badanie z randomizacją, cross-over, z aktywną kontrolą. Brak danych na temat zaślepienia. Skala Jadad 3/5. Sponsor: Ipsen Company.	Po 6 m-cy dla każdej interwencji.	N=12 <b>Kryteria włączenia:</b> akromegalia zdiagnozowana na podstawie cech klinicznych, braku hamowania GH podczas doustnego testu tolerancji glukozy oraz podwyższonego poziomu IGF-1. <b>Kryteria wyłączenia:</b> bd.	LAN Agt podawany głęboko sc co 28 dni OCT LAR podawany im. co 28 dni U chorych leczonych wcześniej oktreotydem, w trakcie badania podawano niezmienną dawkę oktreotydu i wcześniejsza dawka oktreotydu wykorzystana została do obliczenia dawki lanreotydu (10 mg OCT ≈ 60 mg LAN; 20 mg OCT ≈ 90 mg LAN; 30 mg OCT ≈ 120 mg LAN).  Dobierano taką dawkę jaka była konieczna do uzyskania normalnego stężenia IGF-1 lub GH < 0,38 µg/l lub stosowano największą tolerowaną dawkę. U jednego chorego leczenie lanreotydem rozpoczęto od najniższej dawki (60 mg) i z powodu uzyskania normalizacji poziomu IGF-1 nie zwiększono jej.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiany stężenia GH i IGF-1 w surowicy;</li> <li>•ocena bezpieczeństwa stosowania i tolerancji leków.</li> </ul>

Źródło: AW-1

### 5.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza efektywności klinicznej jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie wymagań krytycznych.

Ograniczenia związane z badaniami omówiono w analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny i są to:

- Nie wszystkie badania z randomizacją charakteryzowały się wysoką jakością (5 punktów według skali Jadad), połowa z nich z uwagi na brak zaślepienia lub brak informacji o zaślepieniu miała obniżoną punktację (otrzymały 3 punkty);
- Mała liczba chorych oraz krótki okres obserwacji niektórych badań mogły być powodem braku obserwacji istotnych różnic pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (oktreotydy oraz lanreotydy);
- W części badań włączeni pacjenci otrzymywali już wcześniej oktreotydy, z kolei w innych jako kryterium wykluczenia przyjęto wcześniejsze leczenie oktreotydem, co implikuje różnice w wyjściowych charakterystykach klinicznych i może wpływać na porównanie wyników pomiędzy badaniami;
- W przypadku niektórych badań wyniki przedstawiono za pomocą różnych jednostek, a konwersja pomiędzy nimi nie zawsze była możliwa, co ogranicza możliwość odniesienia wyników pomiędzy takimi badaniami;
- Wyniki dla punktów końcowych, nie będących celem głównej oceny w niektórych badaniach, zaprezentowano w sposób ograniczony, przedstawiając jedynie wartości istotności statystycznej lub wartości średnie bez miary rozrzutu, co uniemożliwiło porównanie podobnych badań (brak możliwości wykonania metaanalizy);
- W przypadku niektórych badań autorzy nie przedstawili jasno, czy prezentowane w publikacji wartości średnie podawane są wraz z błędem standardowym, czy też odchyleniem standardowym, co utrudnia analizę i może być źródłem błędów przy obliczaniu efektu końcowego w przypadku niewłaściwej interpretacji tych dwóch wielkości;
- W kilku próbach klinicznych wyniki przedstawiono jedynie na wykresie, konieczne więc było odczytanie ich za pomocą programu komputerowego, co zmniejsza wiarygodność uzyskanych w ten sposób wartości;
- W niektórych badaniach ocenę bezpieczeństwa wykonano pobieżnie lub nie przeprowadzono jej w ogóle, co utrudniało ocenę tego aspektu leczenia;
- W analizowanych badaniach stosowano różne metody pomiaru stężeń GH oraz IGF-1, wykorzystując różne punkty czasowe, a także różne zestawy testowe do analizy wspomnianych związków, co może wpłynąć na możliwość odniesienia obserwowanych wartości tych parametrów pomiędzy badaniami;
- W badaniu Andries 2008 odnaleziono błąd - przedstawione wartości liczbowe zmian stężenia GH dla leczenia oktreotydem i lanreotydem przeczą wnioskowaniu autorów na temat porównania skuteczności obydwu leków;
- Badanie Chanson 2000 umożliwiało ocenę w ramach klasycznej próby z randomizacją tylko w zakresie 3 miesięcy obserwacji, większość wyników oraz ocenę istotności statystycznej przedstawiono dla łącznego okresu obserwacji obejmującego także fazę bez randomizacji;
- W badaniu Colao 2009, uwzględnionym w dodatkowej ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa, informacja na temat liczebności chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania oktreotydu, została przedstawiona w sposób niejasny. Z tekstu publikacji wynika, że takich pacjentów było 76, podczas gdy z diagramu przepływu pacjentów - 71. Różnice te są co prawda niewielkie, lecz fakt wystąpienia błędów ogranicza wiarygodność badania.

Ponadto należy zwrócić uwagę na fakt, iż porównanie oktreotydu LAR i lanreotydu Agt oparto tylko jednej próbie RCT, a mianowicie Andries 2008. Było to badanie cross-over, które uzyskało 3 pkt. w skali Jadad. Uczestniczyło w nim tylko 12 pacjentów (ocenę skuteczności przeprowadzono dla 9 osób). Dlatego też wnioskowanie na jego podstawie o porównaniu obu technologii lekowych jest obarczone dużym stopniem niepewności.

Źródło: AW-1,

### 5.1.3. Wyniki analizy klinicznej

#### 5.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

##### 5.1.3.1.1. Informacje z raportu

#### **Wyniki badań porównanie oktreotydy (krótko działający) vs placebo**

#### **Zmiany stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) oraz hormonu wzrostu (GH) w osoczu lub surowicy**

Tab. 22 Wyniki dotyczące zmiany stężenia GH i IGF-1 w badaniach pierwotnych z AEK (OCT vs PLC).

Badanie	Leczenie	Poziom GH (µg/l)				Poziom IGF-1(µg/l)			
		Wyjściowy	Końcowy	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	Różnica zmian OCT vs PLC	Wyjściowy (SD)	Końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	Różnica zmian OCT vs PLC
<b>Okres obserwacji 2 tygodnie</b>									
Ezzat 1992	OCT N=52	39 (79,3)*	9 (14,4)*	<b>-30 (bd)*; p&lt;0,001</b>	-29 (bd)*;	5100 (2884)*	2400 (2884)*	<b>-2700 (bd)* p&lt;0,001</b>	-2700 (bd)*
	PLC N=47	19 (27,4)**	18 (27,4)**	-1 (bd)*; NS		4978 (3577)**	4978 (3428)**	0 (bd)* NS	
Fredstorp 1990	OCT N=10	27 (25,3)**	9 (12,7)**	-16 (bd)*	<b>-17 (bd)*; p&lt;0,05</b>	4234 (1578)**	2602 (2628)**	-1632 (bd)*	-1468 (bd)*; NS
	PLC N=10	20 (9,5)**	19 (15,8)**	1 (bd)*		4054 (1050)**	3890 (1183)	-164 (bd)*	
Hansen 1994	OCT N=10	18,2 (18,3)*	6,2 (9,4)**/*	-12,0 (bd)*	-10,5 (bd)*	nd	nd	nd	nd
	PLC N=10	18,8 (19,6)*	17,3 (20,6)**/*	-1,5 (bd)*		nd	nd	nd	nd
<b>Okres obserwacji 4 tygodnie</b>									
Ezzat 1992	OCT N=52	39 (79,3)*	10 (21,6)*	<b>-29 (bd)*; p&lt;0,001</b>	-29 (bd)*	5100 (2884)*	2552 (3619)**	<b>-2548 (bd)*; p&lt;0,001</b>	-2126 (bd)*
	PLC N=47	19 (27,4)**	19 (20,6)**	0 (bd)*; NS		4978 (3577)**	4565 (3428)**	-422 (bd)*; NS	
Hansen 1994***	OCT N=10	18,2 (18,3)*	4,2 (3,2)*	<b>-14,0 (16,4)*; p=0,005</b>	<b>-15,7 (-26,8; - 4,60</b>	476 (164,1)*	233 (146,4)*	<b>-242 (107,6) * p=0,005</b>	<b>-273,8 (-356,8; - 190,8)</b>
	PLC N=10	18,8 (19,6)*	20,5 (20,9)*	1,7 (7,3)* p=0,685		482 (184,4)*	514 (180,6)*	31,8 (79,7)* p=0,285	

w leczeniu pacjentów z akromegalią

\*obliczenia autorów analiz podmiotu odpowiedzialnego, \*\* dane odczytane z wykresu; \*\*\* Hansen 1994 wyniki przedstawiono w µg/l; # norma to zakres 400-2200 U/l, odsetek dotyczy pacjentów, którzy mieli podwyższony poziom IGF-1 w badaniu nie podano liczebności grupy ani informacji czy dotyczy całej grupy, czy tylko chorych przyjmujących oktreotyd; Nd – nie dotyczy, bd – brak danych

### Zmiany stężenia GH [µg/l]

W okresie **dwóch tygodni leczenia**, w badaniu Ezzat 1992 chorzy otrzymujący OCT uzyskiwali zmniejszenie stężenia GH o -30 µg/l względem wartości początkowej (wynik **istotny statystycznie** ( $p < 0,001$ )). W badaniu Fredstorp 1990, różnice wyniosły -16 µg/l względem wartości początkowej (brak oceny statystycznej różnic).

W grupie PLC obu tych badań różnice pomiędzy wartością stężenia GH na końcu dwutygodniowego okresu leczenia i wartością wyjściową były niewielkie i wyniosły -1 µg/l (wynik nieistotny statystycznie) oraz 1 µg/l (brak oceny istotności statystycznej).

**Różnice pomiędzy grupami pacjentów przyjmujących OCT a PLC** wyniosły w badaniu Ezzat 1992: -29 µg/l (brak oceny istotności statystycznej w badaniu), natomiast w badaniu Fredstorp 1990 różnica wyniosła: -17 µg/l (**wynik był znamieny statystycznie** ( $p < 0,05$ )). W przypadku badania Hansen 1994 po dwóch tygodniach leczenia również obserwowano zmniejszenie stężenia GH zarówno w grupie OCT, jak i PLC. Różnica wyników w obu tych grupach wyniosła -10,5 µg/l (brak oceny istotności statystycznej w badaniu).

W ciągu **czterech tygodni** leczenia OCT chorzy w obu analizowanych badaniach (Ezzat 1992 oraz Hansen 1994) uzyskiwali zmniejszenie stężenia hormonu wzrostu, względem wartości początkowej, odpowiednio o 29 µg/l oraz 14 µg/l (SD: 16,4), w obu przypadkach **zmiany te były istotne statystycznie** (odpowiednio  $p < 0,001$  oraz  $p = 0,005$ ). U chorych otrzymujących PLC, w obu badaniach nie obserwowano istotnych zmian od wartości wyjściowych.

W przypadku badania Ezzat 1992 różnica pomiędzy **grupami OCT vs PLC** wyniosła: -29 µg/l (brak wystarczających danych uniemożliwił ocenę istotności statystycznej tych różnic), natomiast w badaniu Hansen 1994 różnica pomiędzy **grupami OCT vs PLC** wyniosła -15,7 µg/l (95% CI: -26,8; -4,6), co było znamienym wynikiem.

### Zmiany stężenia IGF-1[µg/l]

Po **dwóch tygodniach leczenia** różnice poziomu IGF-1 pomiędzy grupami pacjentów przyjmujących OCT vs PLC wyniosły -2700 U/l oraz -1468 U/l, odpowiednio dla badań **Ezzat 1992** oraz **Fredstorp 1990**; w przypadku pierwszego z nich ocena statystyczna istotności tych różnic nie była możliwa z powodu niewystarczającej ilości danych, natomiast w drugim podano, że obserwowane różnice **nie były znamienne**. Istotne statystycznie różnice w **zmianie od wartości wyjściowej** zaobserwowano natomiast w grupie pacjentów otrzymujących OCT (badanie Ezzat 1992). W przypadku drugiego badania Fredstorp 1990 nie przedstawiono informacji o istotności zmian.

Po **czterech tygodniach leczenia**, w badaniach Ezzat 1992 oraz Hansen 1994 obserwowano istotne zmniejszenie stężenia IGF-1 w porównaniu do wartości wyjściowej: odpowiednio -2548 U/l ( $p < 0,001$ ) oraz -242 µg/l (SD: 107,6;  $p = 0,005$ ), przy braku istotnych różnic w grupie placebo, gdzie zmiany od wartości wyjściowej wyniosły odpowiednio -422 U/l (wynik nieistotny statystycznie) oraz 31,8 µg/l (SD: 79,7;  $p = 0,285$ ). Różnice pomiędzy OCT a PLC wyniosły -2126 U/l w badaniu Ezzat 1992 (ze względu na brak danych, niemożliwa była ocena statystyczna różnic) oraz -273,8 µg/l (95% CI: -356,8; -190,8) w badaniu Hansen 1994, **co było znamienym statystycznie wynikiem**.

### Odsetek chorych z określonym zmniejszeniem stężenia GH

W badaniu Ezzat 1992 przedstawiono informację o zmniejszeniu stężenia GH (zintegrowana wartość z pomiarów wykonywanych co godzinę w 8 godzinnym okresie) dla podgrupy pacjentów ( $n = 39$ ), którzy charakteryzowali się jego wyjściową wartością  $>5$  µg/l. Po dwóch tygodniach leczenia uzyskano stężenie

w leczeniu pacjentów z akromegalią

GH < 5 µg/l u 49% (95% CI: 36%; 62%) oraz stężenie ≤2 µg/l u 26% (95% CI: 15%; 37%). Po kolejnych dwóch tygodniach leczenia wartości te nie uległy zwiększeniu. Zaznaczyć jednak należy, że w badaniu nie podano jakie leczenie otrzymywali chorzy, tzn. nie można ustalić, u ilu chorych otrzymujących oktreotydy i u ilu chorych otrzymujących placebo uzyskano wspomniane zmniejszenie stężenia GH.

W przypadku próby klinicznej Fredstorp 1990 przeprowadzono także doustny test obciążenia glukozą zarówno na początku badania, jak i w 13 dniu leczenia. Wyjściowo nie zaobserwowano różnic w poziomie GH po doustnym podaniu glukozy, pomiędzy oktreotydem a placebo. W 13 dniu obserwowano istotnie (p < 0,05) niższe wartości stężenia GH u chorych otrzymujących oktreotydy wobec placebo odpowiednio po 60, 90 oraz 120 minutach od wykonania testu obciążenia glukozą (odpowiednio 8, vs 20,2; 7,4 vs 17,5 oraz 7,5 vs 15,8 µg/l). U czterech chorych (40%) otrzymujących oktreotydy odnotowano stężenie GH poniżej 2 µg/l w 13 dniu badania.

W badaniu Hansen 1994 po 4 tygodniach leczenia oktreotydem zaobserwowano zmniejszenie stężenia GH < 5 mU/l (1,9 µg/l) u 3 (30%) chorych (zakres stężeń 2,4-4,2 mU/l [0,9-1,6 µg/l]), < 10 mU/l (3,8 µg/l) - również u 3 (30%) chorych (zakres stężeń: 6,5-7,5 mU/l [2,5-2,9 µg/l]), natomiast < 25 mU/l (9,6 µg/l) u czterech (40%) pacjentów (zakres stężeń: 11,3-24,5 mU/l [4,2-9,4 µg/l]).

### Odsetki pacjentów z normalizacją stężenia IGF-1, ze zmniejszeniem stężenia IGF-1 > 20% a także ze zmniejszeniem GH > 50%

Tab. 23. Odsetki pacjentów z normalizacją stężenia IGF-1, ze zmniejszeniem stężenia IGF-1 > 20% a także ze zmniejszeniem GH > 50% (OCT vs PLC)

Badanie	Okres obserwacji	OCT			PLC			RB; NNT (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
Odsetek pacjentów z normalizacją stężenia IGF-1								
Ezzat 1992	14 dni	58% (95% CI: 44%; 72%)*						-
Fredstorp 1990	14 dni	9**	4	44,4%	9**	0	0%	<b>9,00</b> (1,09; 89,72) NNT=3 (2;18)
Odsetek chorych ze zmniejszeniem stężenia IGF-1 > 20%								
Fredstorp 1990	14 dni	10	8	80%	10	3***	30%	<b>2,67</b> (1,13; 7,66); NNT = 2 (2; 19)
Odsetek chorych ze zmniejszeniem GH > 50%								
Fredstorp 1990	14 dni	10	8	80%	10	0***	0%	<b>17,00</b> (2,31; 163,59); NNT = 2 (2; 3)

\* odsetek ten dotyczy pacjentów, którzy wyjściowo charakteryzowali się podwyższonym poziomem IGF-1 (w badaniu nie podano liczebności tej grupy ani informacji czy dotyczy całej grupy, czy tylko otrzymujących OCT); \*\* u dwóch chorych (po jednym z każdej grupy) stwierdzono prawidłowy wyjściowy poziom IGF-1, dlatego ich wyniki usunięto z analizy; \*\*\* dane odczytane z wykresu przez autorów analiz podmiotu odpowiedzialnego

W grupie pacjentów otrzymujących oktreotydy odsetek pacjentów z normalizacją stężenia IGF-1, odsetek chorych ze zmniejszeniem czynnika IGF-1 > 20% oraz odsetek chorych ze zmniejszeniem GH > 50% był **istotnie statystycznie wyższy** w porównaniu z grupą przyjmująca placebo. W przypadku badania Ezzat 1992 podany odsetek dotyczył pacjentów, którzy wyjściowo charakteryzowali się podwyższonym poziomem IGF-1 (w badaniu nie podano liczebności tej grupy ani informacji czy dotyczy całej grupy, czy tylko otrzymujących OCT).

**Wyniki dotyczące innych punktów końcowych takich jak: zmiany objętości stopy, obwodu palca oraz zmiany masy ciała**

Tab. 24 Zmiany objętości stopy, obwodu palca oraz zmiany masy ciała (OCT vs PLC)

Badanie	OCT				PLC				Różnica zmian OCT vs PLC
	N	Wyjściowy (SD)	Końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wyjściowy (SD)	Końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>Objętość stopy [ml]</b>									
Hansen 1994	10	1096 (319)	1051 (300)	-44,50 (55,34); p=0,017	10	1093 (323)	1102 (335)	9,00 (23, 43)	<b>-53,5 (-90,7;-16,3)</b>
<b>Obwód palca [mm]</b>									
Hansen 1994	10	67,7 (6,0)	66,4 (6,0)	1,30 (0,82) p=0,007	10	67,5 (6,0)	67,1 (5,7)	-0,30 (1,04); NS	<b>-1,00 (-1,82;-0,18)</b>
<b>Zmiana całkowitej masy ciała [kg]</b>									
Hansen 1994	10	77,4 (13,9)	74,9 (13,0)	-2,5 (1,30) p=0,005	10	76,3 (12,3)	76,1 (12,6)	-0,21 (0,85) p=0,333	<b>-2,3 (-3,3; -1,3)</b>
<b>Zmiana beztłuszczowej masy ciała [kg]</b>									
Hansen 1994	10	61,0 (12,3)	58,6 (11,7)	-2,45 (1,52) p=0,005	10	60,4 (12,0)	60,0 (12,0)	-0,45 (0,73); NS	<b>-2,0 (-3,0; -1,0)</b>
<b>Zmiana masy tłuszczu [kg]</b>									
Hansen 1994	10	14,1 (7,0)	14,0 (7,3)	-0,11 (0,35); NS	10	13,6 (7,3)	13,7 (7,6)	0,12 (0,79); NS	-0,23 (-0,77;0,31); NS

Zastosowanie oktreotydu skutkowało znamienym zmniejszeniem zarówno objętości stopy o 44,5 ml (SD: 55,34) p=0,017, obwodu serdecznego palca o 1,3mm (SD 0,82) p=0,007, całkowitej masy ciała o 2,3 kg (95% CI: -3,3; -1,3) jak i beztłuszczowej masy ciała -2,0 kg (95%CI: -3,0; -1,0). Nie stwierdzono, by oktreotydy wpływał na zmianę masę tkanki tłuszczowej (nie wykazano różnic istotnych statystycznie względem placebo).

**Poprawa kliniczna**

W badaniu Fredstorp 1990 poprawę kliniczną uzyskało 9 chorych z grupy otrzymującej OCT (90%, u jednego pacjenta nie zaobserwowano ani zmniejszenia stężenia GH, ani IGF-1), oraz 4 (40%) z grupy PLC. Korzyść względna uzyskania **poprawy klinicznej po 14 dniach** leczenia w grupie oktreotydu wobec grupy placebo wyniosła 2,25 (95% CI: 1,15; 5,44), NNT = 2 (95% CI: 2; 14), co było znamienym statystycznie wynikiem.



### **Oktreotyd długo działający (LAR) vs lanreotyd o powolnym uwalnianiu (PR)**

Tab. 25 Wyniki dotyczące zmiany stężenia GH i IGF-1 w badaniach pierwotnych z AEK (OCT LAR vs LAN PR).

Badanie	Leczenie	Poziom GH (µg/l)				Poziom IGF-1(µg/l)			
		Wyjściowy	Końcowy	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	Różnica zmian OCT LAR vs LAN	Wyjściowy (SD)	Końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	Różnica zmian OCT LAR vs LAN PR
Chanson 2000	OCT N=90*	3,8 (4,7)**	2,5 (2,9)**	-1,3 (bd)**	<b>-0,8</b>	451 (218)***	367 (213)***	-84 (b.d.)***	<b>-77</b> (b.d.)
	LAN N=21	3,6 (7,8)**	3,1 (6,0)**	-0,5 (bd)**		382 (175)***	375 (175)***	-7 (b.d.)***	

\* n=86 po 3 m-cach leczenia; \*\* obliczono na podstawie dostępnych danych, przy przeliczaniu jednostek przyjęto że 1 µg/l = 2,6 mU/l dla GH; \*\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych, przyjmując że 1 nmol IGF-1 = 7,649 µg;

#### **Stężenie hormonu wzrostu (GH).**

Zmniejszenie stężenia GH w przypadku badania Chanson 2000 zaobserwowano zarówno w przypadku leczenia chorych OCT LAR, jak i LAN PR: -1,3 vs -0,5 µg/l (średnia zmiana od wartości wyjściowej), a różnica zmian pomiędzy grupami chorych leczonych obydwooma lekami wyniosła -0,8 (z powodu braku danych nie była możliwa statystyczna ocena różnic). W przypadku spulowanych wyników z obu grup (n = 111 dla lanreotydu, n = 107 dla oktreotydu), stężenie GH wyniosło 3,7 (SD: 5,3) µg/l dla lanreotydu (ostatnia ocena) oraz 2,6 (SD: 4,0) (wynik po 3 miesiącach leczenia) dla oktreotydu, obserwowane różnice **były istotne statystycznie** (p < 0,001).

#### **Stężenie insulino podobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1)**

W badaniu Chanson 2000 zarówno w przypadku OCT LAR, jak i LAN PR obserwowano zmniejszenie stężenia IGF-1 po 3 m-cach leczenia: odpowiednio -84 µg/l vs -7 µg/l. Różnica zmian pomiędzy tymi lekami wyniosła -77 µg/l, jednak nie można przeprowadzić oceny statystycznej tych różnic ze względu na brak danych. Przy ostatnim pomiarze u wszystkich chorych otrzymujących lanreotyd (n = 111) stężenie IGF-1 wyniosło 436,0 (SD: 241,8) µg/l, natomiast u chorych leczonych przez trzy miesiące oktreotydem (n = 107) było niższe i wyniosło 395,5 (SD: 237,4) µg/l, **obserwowane różnice były istotne** (p < 0,001).

#### **Odsetek chorych z normalizacją stężenia IGF-1**

Tab. 26. Odsetek chorych z normalizacją stężenia IGF-1 porównanie OCT LAR vs LAN PR

Badanie	Okres obserwacji	OCT LAR			LAN PR			RB; NNT (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
Amato 2002	12 m-cy	8	3	37,5%	12	6	50%	0,75 (0,25;1,97); NS
Amato 2002	24 m-ce	8	4	50%	12	8	66,7%	0,75 (0,30;1,57); NS
Chanson 2000	3 m-ce	86	56	65%	21	11	52%	1,24 (0,86;2,05); NS

W badaniu Amato 2002, zarówno po 12, jak i po 24 miesiącach leczenia obserwowano niższy odsetek chorych uzyskujących normalizację stężenia IGF-1 w grupie oktreotydu, jednak obserwowane różnice wobec lanreotydu nie były istotne statystycznie: RB = 0,75 (95% CI: 0,25; 1,97) po 12 miesiącach, oraz RB = 0,75 (95% CI: 0,30; 1,57) po 24 miesiącach terapii.

W badaniu Chanson 2000 „efekt obu leków był podobny: RB = 1,24 (95% CI: 0,86; 2,05). W przypadku wyników dla spulowanej grupy (n = 111 dla lanreotydu, n = 107 dla oktreotydu), **odsetki pacjentów** uzyskujących” prawidłowe stężenie IGF-1 wyniosły 48% (ostatnia ocena chorych otrzymujących lanreotyd)

oraz 65% (ocena po trzech miesiącach otrzymywania oktreotydu), obserwowane różnice były istotne ( $p < 0,001$ ). niedopatrzenie

### Odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem stężeniem GH

Tab. 27. Odsetek pacjentów uzyskujących stężenie GH < 5 mU/l (OCT LAR vs LAN PR)

Badanie	Okres obserwacji	OCT LAR			LAN PR			RB; NNT (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
Amato 2002	12 m-cy	8	3	37,5%	12	4	33,3%	1,13 (0,34;3,48); NS
Amato 2002	24 m-ce	8	4	50%	12	7	58,3%	0,86 (0,34;1,90); NS

W badaniu Amato 2002 **nie obserwowano różnic istotnych statystycznie** pomiędzy grupami pacjentów przyjmujących oktreotydy długo działający a lanreotydy o powolnym uwalnianiu odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania poziomu GH < 5 mU/l (1,9 µg/l) różnice nie były istotne statystycznie.

W badaniu Chanson 2000 przedstawiono wyniki dotyczące odsetka pacjentów, którzy uzyskali stężenie GH w granicach > 2,6-6,5 mU/l (> 1-2,5 µg/l) oraz ≤ 2,6 mU/l (≤ 1 µg/l).

W grupie pacjentów otrzymujących lanreotydy (n=111, wynik z ostatniej oceny grupy LAN), odsetek badanych, u których odnotowano obniżenie stężenia GH w granicach > 2,6-6,5 mU/l wyniósł 54% natomiast obniżenie GH ≤ 2,6 mU/l odnotowano u 14%. Odsetki pacjentów uzyskujące obniżenie poziomu GH do ww. wartości uległy zwiększeniu przy ocenie grupy przyjmującej oktreotydy przez 3 m-ce i wyniosły odpowiednio 69% oraz 35% ( $p < 0,001$ ).

W badaniu Amato 2002 przedstawiono informację, o odsetku osób uzyskujących zarówno zmniejszenie stężenia GH i normalizację stężenia IGF-1 w grupach otrzymujących lanreotydy i oktreotydy. Różnice pomiędzy grupami **nie były istotne statystycznie**.

### Zmniejszenie wielkości guza

Ten punkt końcowy oceniano w badaniu Amato 2002 (oktreotydy LAR vs lanreotydy PR). Pomiar objętości guza wykonano na podstawie zdjęć MRI, wykonanych na początku badania oraz po 12 i 24 miesiącach leczenia analogami somatostatyny. **Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami**.

### Redukcja objawów choroby

W badaniu Chanson 2000 odnotowano następujące objawy choroby: 40% (50/125) chorych zgłaszało ból głowy, 38% (48/125) wzmożoną potliwość, 26% (33/125) parestezje, 57% (71/125) zmęczenie, 46% (58/125) ból stawów i kości, oraz 10% (13/125) zespół cieśni nadgarstka. Odsetek chorych z objawami, a także stopień ich nasilenia nie uległ istotnej zmianie podczas trwania badania bez względu na rodzaj stosowanej interwencji.

### Zmiana masy ciała

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie zmian masy ciała podczas leczenia w przypadku obu analizowanych leków (Chanson 2000).



**Oktreotydyd długo działający (LAR) vs lanreotydyd długo działający (Agt)**

Tab. 28 Zmiany stężenia IGF-1w surowicy i GH porównanie OCT LAR vs LAN Agt.

Badanie	Leczenie	Poziom GH (µg/l)				Poziom IGF-1(µg/l)			
		Wyjściowy	Końcowy	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	Różnica zmian OCT LAR vs LAN Agt	Wyjściowy (SD)	Końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	Różnica zmian OCT LAR vs LAN Agt
<b>W okresie 4 miesięcy</b>									
Andries 2008	OCT LAR N=9	bd	bd	bd	p=0,005	bd	bd	bd	P=0,08
	LAN AGT N=9	bd	bd	bd		bd	bd	bd	
<b>W okresie 6 miesięcy</b>									
Andries 2008	OCT LAR N=9	bd	bd	-0,58 (-2,12 do 0,0)	p=0,005	bd	bd	bd	p=0,79
	LAN AGT N=9	bd	bd	0,65 (-2,46 do 0,0)		bd	bd	bd	

bd brak danych

W badaniu Andries 2008 wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność oktreotydydu w porównaniu do lanreotydydu w zmniejszaniu stężenia GH zarówno po 4 (p=0,005) jak i 6 miesiącach leczenia (p=0,005).

W badaniu Andries 2008 **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy grupami przyjmującymi OCT LAR i LAN AGT odnośnie zmian w stężeniu IGF-1.

**Odsetek chorych z normalizacją stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1)**

Tab. 29. Odsetek chorych z normalizacją stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) porównanie OCT LAR vs LAN Agt

Badanie	Okres obserwacji	OCT LAR			LAN Agt			RB (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
Andries 2008	6 m-cy	9	5	55,6%	9	5	55,6%	1,00 (0,42;2,38); NS

W badaniu zaznaczono, że przez normalne stężenie IGF-1 rozumie się wynik mieszczący się w zakresie normy przewidzianej dla płci i wieku, bez podawania wartości liczbowej.

W badaniu Andries 2008 **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy grupami przyjmującymi OCT LAR i LAN Agt odnośnie odsetka chorych z normalizacją stężenia IGF-1.

**Odsetek chorych uzyskujących określone stężenie hormonu wzrostu (GH)**

Tab. 30. Odsetek chorych uzyskujących określone stężenie hormonu wzrostu (GH) porównanie OCT LAR vs LAN Agt

Badanie	Okres obserwacji	OCT LAR			LAN Agt			RB (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
Stężenie <2,5mU/l (<0,96µg/l)								
Andries 2008	6 m-cy	9	5	55,6%	9	5	55,6%	1,00 (0,42;2,38); NS

Stężenie <1 mU/l (<0,38µg/l)								
Andries 2008	6 m-cy	9	4	44,4%	9	4	44,4%	1,00 (0,35;2,82); NS

W badaniu Andries 2008 **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy grupami przyjmującymi OCT LAR i LAN Agt odnośnie odsetka chorych uzyskujących stężenia GH <2,5mU/l (<0,96µg/l) oraz <1 mU/l (<0,38µg/l).

### Zmiany masy ciała

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie zmian masy ciała podczas leczenia w przypadku obu analizowanych leków (Andries 2008).

### Preferencje pacjentów

Po zakończeniu badania Andries 2008 czterech chorych (40%) wybrało jako lepszy lanreotyd, a sześciu (60%) wybrało oktreotydy.

### Skuteczność kliniczna – badania obserwacyjne

Terapia długo działającym oktreotydem (≥12 miesięcy) skutkowała zmniejszeniem stężenia GH oraz IGF-1 od wartości wyjściowej i w większości analizowanych badań zmiana ta była znamienna statystycznie. Metaanaliza danych z włączonych badań wykazała, że średnio 63% (95% CI: 54%; 72%) chorych leczonych długo działającym oktreotydem uzyskiwało kontrolę stężenia GH, oraz 50% (95% CI: 42%; 58%) chorych uzyskiwało prawidłowe stężenia IGF-1, w przypadku uwzględnienia maksymalnych okresów obserwacji odsetek ten wyniósł odpowiednio 62% (95% CI: 53%; 70%) oraz 51% (95% CI: 42%; 59%).

Podczas leczenia długo działającym oktreotydem w okresie ≥ roku, odpowiedź na leczenie uzyskiwało średnio 40% chorych (95% CI: 30%; 50%). W przypadku uwzględnienia jedynie badań, gdzie odpowiedź definiowano tylko jako uzyskanie kontroli stężenia GH oraz normalizacji stężenia IGF-1, odsetek ten był bardzo podobny i wynosił 41% (95% CI: 31%; 52%), również gdy oprócz tego uwzględniono maksymalny okres obserwacji odsetek ten wyniósł 41% (95% CI: 30%; 52%).

Chorzy leczeni oktreotydem uzyskiwali również poprawę jakości życia, lecz nie stwierdzono by obserwowane zmiany były istotne statystycznie.

### Skuteczność kliniczna – efektywność praktyczna

W obu analizowanych rejestrach (francuskim i niemieckim) w grupie chorych stosujących leczenie analogami somatostatyny odnotowano:

- zmniejszenie stężenia GH – publikacja Jacquet 2003 zmiana wynosiła -36,9µg/l (brak informacji na temat istotności statystycznej), publikacja Petersenn 2008 – 16,4 µg/l p<0,0001. Również w przypadku grupy pacjentów po zabiegach chirurgicznych również odnotowano spadek GH po zastosowaniu analogów.
- zmniejszenie stężenia IGF-1 – publikacja Jacquet 2003 (nie podano informacji na temat istotności statystycznej).

Źródło: AW-1

#### 5.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

Do odnalezionego w trakcie prac nad niniejszym raportem w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, przeglądu systematycznego włączono 10 badań RCT porównujących oktreotydy krótko i długo działający ze sobą lub z grupą kontrolną (placebo, brak leczenia, lanreotyd, bromokryptyna lub zabieg chirurgiczny). Czas trwania leczenia wahał od 14 dni do 24 miesięcy. Liczba osób włączonych do badania wahała się od 12 do 125, z czego w połowie włączonych badań wynosiła mniej niż 30 chorych. Badania charakteryzowały się też niską wiarygodnością (połowe z nich oceniono na dwa lub mniej pkt. na skali Jadad).

W pięciu badaniach porównujących oktreotydy krótko działający z placebo lub brakiem leczenia, meta-analizy trzech z nich wykazały, że po zastosowaniu oktreotydu znacznie spadło stężenie hormonu wzrostu i

insulinopodobnego wzrostu czynnik wzrostu. Jedno z badań wykazało, że więcej pacjentów otrzymujących oktreotydy krótko działający uzyskało normalne stężenie poziomu wzrostu w porównaniu z tymi którzy nie otrzymali leczenia.

W związku z ograniczeniami włączonych badań nie było możliwe porównanie oktreotydu długo działającego z lanreotydem. Podobnie, nie można wyciągnąć wniosków odnośnie porównania oktreotydu długo działającego z zabiegiem operacyjnym lub oktreotydu krótko działającego z bromokryptyną.

Źródło: AW-21

### 5.1.3.2. Bezpieczeństwo

#### 5.1.3.2.1. Informacje z raportu

Tab. 31 Zestawienie działań niepożądanych OCT vs PLC

Działanie niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	OCT			PLC			RR; NNH (95% CI)	Metaanaliza RR; NNH (95% CI)
			N	n	%	N	n	%		
Przedwczesne zakończenie badania	Ezzat 1992	4 tyg	60	3	5%	55	2	3,6%	1,38 (0,28;6,71); NS	nd
AE związane z przewodem pokarmowym*	Fredstorp 1990	2 tyg	10	7	70%	10	1	10%	<b>7</b> <b>(1,53;40,25)</b> <b>NNH=2 (2;6)</b>	nd
Biegunka, nudności	Ezzat 1992**	4 tyg	60	53	88%	55	18	33%	<b>2,70</b> <b>(1,89;4,08)</b> <b>NNH=2 (2;3)</b> <b>p&lt;0,001</b>	2,91 (1,97;4,31) p<0,0001 NNH=2 (2;3)
	Hansen 1994	4 tyg	10	5	50%	10	0	0%	<b>11</b> <b>(1,36;108,48)</b> <b>NNH=3 (2;5)</b>	
Luźne stolce	Hansen 1994	4 tyg	10	2	20%	10	0	0%	5 (0,52;53,37) NS	nd

\*ból brzucha, dyskomfort okolicy brzucha, luźne stolce, odbarwione stolce, biegunka; \*\*w publikacji zaznaczono iż objawy ustąpiły po 10-14 dniach

#### Parametry biochemiczne

Nie wykazano istotnych różnic odnośnie zmian paramentów, takich jak:

- poziomy hormonów: tyreotropowego, tyroksyny, trójiodotyroniny w badaniu Ezzat 1992
- prolaktyny w badaniu Fredstorp 1990,
- ciśnienia krwi w badaniu w Hansen 1994
- stężenie glukozy we krwi, standardowych pomiarów biochemicznych, morfologii białych krwinek wg rozmazu Schilinga, analizy moczu, EKG, ciśnienia krwi, masy oraz temperatury ciała w badaniu Fredstorp 1990.

Jedynie w przypadku oceny stężenia karotenu w surowicy chorych leczonych w ramach badania Ezzat 1992 stwierdzono istotne różnice – po 1 miesiącu leczenia oktreotydem stężenie tego związku istotnie zmalało (p < 0,008). Efekt ten był widoczny również po 6 miesiącach leczenia, jednak nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema dawkami oktreotydu (przedstawione dane dotyczą całego okresu leczenia badania Ezzat 1992, nie tylko fazy z placebo – w badaniu nie przedstawiono osobno tych danych dla wspomnianej fazy).

## Zgony

W żadnym z badań nie podano danych o zgonach pacjentów, jednak w publikacjach przedstawiono informacje o przepływie chorych, z których wynika, że w żadnej z prób klinicznych nie odnotowano zgonów.

Źródło: AW-1

## Oktreotyd długo działający (OCT LAR) vs lanreotyd o powolnym uwalnianiu (LAN PR)

Ocenę bezpieczeństwa stosowania OCT LAR w porównaniu do LAN PR przeprowadzono w badaniu Chanson 2000, w którym obydwa stosowane leki podawane były domięśniowo. W próbie klinicznej Chanson 2000 chorzy w wyniku randomizacji zostali włączeni do dwóch grup, jedna grupa otrzymywała przez 6 miesięcy oktreotyd IM, natomiast druga grupa przez pierwsze 3 miesiące leczona była lanreotydem o powolnym uwalnianiu, następnie chorzy mieli zmienianą interwencję na oktreotyd IM, który otrzymywali do momentu zakończenia badania (kolejne 3 miesiące).

W badaniu tym wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono oddzielnie dla grupy otrzymującej lanreotyd przez pierwsze trzy miesiące (n = 27) oraz grupy leczonej oktreotydem - łącznie dla wszystkich 125 włączonych do badania pacjentów, zarówno tych otrzymujących oktreotyd przez cały okres badania, jak również tych, którzy przyjmowali go dopiero od trzeciego miesiąca.

Ponieważ nie zamieszczono danych dotyczących trzech pierwszych miesięcy badania dla OCT (okres z randomizacją), nie było możliwe przeprowadzenie porównania pomiędzy grupami oktreotyd vs lanreotyd. Autorzy publikacji zaznaczyli, że obydwa leki były dobrze tolerowane.

## Oktreotyd długo działający (OCT LAR) vs lanreotyd długo działający (LAN Agt)

Tab. 32 Działania niepożądane porównanie OCT LAR vs LAN Agt

Działanie niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	OCT LAR			LAN Agt			RR; NNH (95% CI)
			N	n	%	N	n	%	
Zakończenie badania z powodu działań niepożądanych*	Andries 2008	6 m-cy	12	0	0%	12	2	16,7%	0,20 (0,02;1,97) NS
Działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym (skurcze brzucha, biegunka)	Andries 2008	6 m-cy	10	4	40%	10	6	60%	0,67 (0,26;1,61) NS
Działania niepożądane związane z akromegalią (ból mięśni, ból głowy, zmęczenie)	Andries 2008	6 m-cy	10	0	0%	10	2	20%	0,2 (0,02;1,92); NS
Guzki w miejscu iniekcji	Andries 2008	6 m-cy	10	2	20%	10	2	20%	1 (0,20;4,94) NS

\* u jednego pacjenta odnotowano podwyższenie aminotranferaz wątrobowych (prawdopodobnie toksyczne zapalenie wątroby), u drugiego ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego.

W porównaniu OCT LAR z LAN Agt, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia żadnego z obserwowanych w próbie klinicznej Andries 2008 działań niepożądanych – związanych z przewodem pokarmowym, akromegalią, występowaniu wyczuwalnych guzków w miejscu iniekcji, a także zakończenia badania z powodu działań niepożądanych. W badaniu nie odnotowano żadnych zgonów.

## Parametry biochemiczne

W badaniu Andries 2008 nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących poziomu prolaktyny, hormonów tarczycy, estradiolu, testosteronu, LH, FSH ale zaznaczono, że w trakcie podawania OCT LAR i LAN Agt nie odnotowano żadnych istotnych zmian ich wydzielania.

## Zgony

W badaniu Andries 2008 nie podano danych o zgonach pacjentów, jednak przedstawiono informacje o przepływie chorych, z których wynika, że w żadnej z prób klinicznych nie odnotowano zgonów.

## Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – badania obserwacyjne

W badaniach włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa stosowania oktreotydu długo działającego jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u 79% (95% CI: 71%; 87%) chorych z akromegalią, z czego za związane ze stosowanym leczeniem uznano AEs u 36% (95% CI: 8%; 71%) badanych pacjentów.

Do najczęstszych działań niepożądanych należały działania niepożądane związane z **przewodem pokarmowym**, które wystąpiły u 43% (95% CI: 32%; 54%) tj.:

- biegunka (25% [95% CI: 9%; 45%]),
- biegunka tłuszczowa (10% - wynik z jednego badania),
- wzdęcia (19% [95% CI: 2%; 48%]), bólów brzucha (24% [95% CI: 10%; 42%])
- nudności (9% - dane z jednego badania).

U chorych często obserwowano **reakcje w miejscu iniekcji w postaci bólu** (średnia ważona odsetka wyniosła 49% (95% CI: 12%; 86%).

Najczęstszymi zaburzeniami związanymi z **pęcherzykiem żółciowym**, była:

- obecność kamieni żółciowych, zdiagnozowanych w wyniku badania ultrasonograficznego (średnia ważona odsetka chorych z tym działaniem niepożądanym wyniosła 19% (95% CI: 8%; 33%)
- obecność błotka żółciowego (8% [95% CI: 5%; 10%]), osadu (4% [95% CI: 0%; 16%]) i piasku (7% [95% CI: 3%; 13%])
- poszerzenie przewodów żółciowych (2% [95% CI: 0%; 4%]) oraz poszerzenie pęcherza żółciowego (3% [95% CI: 0%; 5%]).

Terapia oktreotydem powodowała **wypadanie włosów**, które odnotowano u średniego ważonego odsetka chorych równego 13% (95% CI: 8%; 19%).

W pojedynczych badaniach odnotowano **łagodną utratę pamięci** (Jallad 2005) u 8,75% chorych oraz niedokrwistość i niedobór witaminy B12 (Ffagstad 1997) u 7,1%.

Lek **nie wpływał na zmiany poziomu cholesterolu LDL**, oraz **czynność tarczycy** (jeśli taka informacja była podana w badaniu), a ciśnienie tętnicze w większości przypadków także pozostawało w normie.

W badaniu Ronchi 2002 odnotowano istotne zwiększenie stężenia glukozy ( $p < 0,05$ ), przy zmniejszonym stężeniu insuliny ( $p < 0,05$ ), a także **zmniejszenie oporności na insulinę** ( $p < 0,05$ ). Podobnie w badaniu Ghigo 2009 u chorych otrzymujących okreotydy odnotowano wzrost stężenia glukozy natomiast stężenie insuliny uległo zmniejszeniu w trakcie leczenia. W badaniu Yetkin 2007 u 9 (27%) chorych rozwinęła się **cukrzyca**.

W przypadku osób już chorych na cukrzycę obserwowano natomiast obniżenie stężenia hemoglobiny glikolowanej (Ghigo 2009) w trakcie leczenia okreotydem. Nieco inne wyniki uzyskano w badaniu Jallad 2005 gdzie spośród 21 chorych z cukrzycą, stężenie glikolowanej hemoglobiny poprawiło się u 5 pacjentów, pozostało niezmienione u 12, a u 4 uległo zwiększeniu.

Tylko w badaniu Cozzi 2006 podano informację o istotnym statystycznie obniżeniu **poziomu trójglicerydów** podczas leczenia. W próbie klinicznej Ghigo 2009 zanotowano zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych ( $> 3 \times \text{GGN}$ ) w przypadku 4 (7%) chorych, z czego u jednego skutkowało wycofaniem z badania. Rozwój cukrzycy odnotowano u 27% w badaniu Yetkin 2007, 3 chorych w badaniu Ghigo 2009 (z czego u jednego powstanie było związane z leczeniem), i u jednego pacjenta z próby klinicznej Jallad 2005 (chory wykazywał wcześniej upośledzenie tolerancji glukozy).

Podobny odsetek chorych doświadczał **poważnych działań niepożądanych** oraz kończył leczenie z powodu działań niepożądanych - średni ważony odsetek wyniósł odpowiednio 5% (95% CI: 2%; 11%) oraz 5% (95% CI: 2%; 8%). Jedynie w badaniu Colao 2009a wyraźnie zaznaczono, że nie odnotowano żadnych **zgonów**.



Natomiast w badaniu Ghigo 2009 odnotowano jeden przypadek zgonu (zawał serca), w badaniu Yetkin 2007 pacjent zmarł w wyniku gruźlicy a w próbie klinicznej Jallad 2005 z powodu kardiomiopatii (n = 1).

#### 5.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup>

Tab.33 Działania niepożądane występujące po podaniu produktu Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> - ChPL.

	Sandostatin	Sandostatin LAR
<b>Ogólnoustrójowe</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rzadko: skórne reakcje nadwrażliwości, odwracalna utrata włosów. Pojedyncze przypadki reakcji anafilaktycznej</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wypadanie włosów, bardzo rzadkie przypadki nadwrażliwości</li></ul>
<b>Układ sercowo-naczyniowy</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pojedyncze przypadki rzadkoskurczu</li></ul>	
<b>Pęcherzyk żółciowy</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Powstawanie kamieni żółciowych</li></ul>	
<b>Układ pokarmowy</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle brzucha o charakterze kolki, wzdęcia, wiatry, luźne stolce, biegunka, stolce tłuszczowe. W rzadkich przypadkach objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego mogą przypominać ostrą niedrożność jelit, z postępującym wzdęciem brzucha, silnymi bólami w nadbrzuszu, bolesnością uciskową brzucha i obroną mięśniową</li></ul>	
<b>Wątroba</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pojedyncze przypadki ostrego zapalenia wątroby bez cholestazy - po odstawieniu preparatu Sandostatin aktywność transaminaz wracała do wartości prawidłowych, powolny rozwój hiperbilirubinemii ze wzrostem aktywności fosfatazy zasadowej, y-glutamylotransferazy oraz, w mniejszym stopniu, aminotransferaz.</li></ul>	
<b>Reakcje miejscowe</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ból lub uczucie klucia, mrowienia lub pieczenia w miejscu podania z zaczerwienieniem i obrzękiem</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Miejscowy ból, rzadko, obrzęk i wysypka</li></ul>
<b>Trzustka</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zaburzenie regulacji stężenia glukozy, w rzadkich przypadkach obserwowano ostre zapalenie trzustki, zapalenie trzustki wywołane kamicą żółciową.</li></ul>	

#### Informacje z innych źródeł:

W badaniu prospektywnym sekwencyjnym Turner 1999 oceniono 11 pacjentów, z których 4 – otrzymywało OCT LAR (wcześniej byli leczeni OCT s.c. przez 1-7 lat, okres *wash-out*  $\geq$  2tygodnie, u 3 z nich wystąpiły kamienie żółciowe) a 7 pacjentów – LAN SR, po okresie *wash-out*  $\geq$  6 miesięcy przechodzili do leczenia OCT LAR. Po 4 miesięcznym leczeniu OCT LAR u kolejnego pacjenta pojawiły się małe kamienie żółciowe. Wykazano istotne zwiększenie odnośnie szybkości wzrostu pęcherzyka żółciowego oraz znamienne zmniejszenie maksymalnego opróżniania pęcherzyka żółciowego po leczeniu LAN SR lub OCT LAR vs ze stanem przed leczeniem (odpowiednio  $p < 0,05$  dla obu;  $p < 0,01$ ). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy szybkością wzrostu pęcherzyka żółciowego pomiędzy terapiami.

Źródło: [http://www.eje-online.org/content/141/6/590\\_full.pdf](http://www.eje-online.org/content/141/6/590_full.pdf)

FDA kontynuuje ocenę ewentualnej zależności pomiędzy stosowaniem oktreotydydu (Sandostatin LAR<sup>®</sup>) a występowaniem niedrożności jelit.

Źródło:

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm085914.htm>

W styczniu 2010 r. FDA zmieniła Charakterystykę Produktu Leczniczego Sandostatin i Sandostatin LAR w części dotyczącej środków ostrożności odnośnie ich stosowania w populacji pediatrycznej.

Dodano m.in. iż po wprowadzeniu produktu do obrotu w czasie stosowania Sandostatin u dzieci, w większości poniżej 2 lat, **obserwowano ciężkie działania niepożądane**, tj. niedotlenie, martwicze zapalenie jelit, śmierć. Jednak **związek** pomiędzy ich występowaniem a **oktreotydem nie został ustalony**, ponieważ większość pacjentów pediatrycznych miała poważne choroby współistniejące.

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm200829.htm>  
<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/ucm123229.htm>

W holenderskiej bazie Lareb po podaniu oktreotydu zgłaszano przypadki: biegunki (6), hipoglikemii, nieskuteczności leku (4), parestezji (3), nowotworu wątroby, anemii, wymiotów, niedrożności jelit, bólu mięśni, osłabienia mięśni, zmęczenia, zawrotów głowy, nadmiernego pocenia się, wysypki, zaburzenia snu, niskiej jakości podawanego leku (2) oraz kamicy żółciowej, wirusowego zapalenia wątroby, rakowiaka, progresji nowotworu, trombocytopenii, nadciśnienia, arytmii, choroby posurowiczej, artropatii, miopatii, bólu głowy, bólu kończyn, bólu pleców, bólu w nadbrzuszu, bólu brzucha, bólu żołądkowo-jelitowego, wzdęcia, perforacji jelit, nudności, tłuszczowych stolców, miejscowego obrzęku, zaczerwienienia, łysienia, świądu, zapalenia mieszków włosowych, bólu oczu, zmniejszonej ostrości widzenia, choroby uszu, zaburzenia zachowania, splątania, uzależnienia od leku, ogólnego osłabienia, złego samopoczucia, zaburzeń czucia, gorączki, dystonii, drżenia, tachyfilaksji, zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, wzrostu asparaginianu, wzrostu fosfatazy zasadowej we krwi, nieprawidłowego stężenia glukozy we krwi, podwyższonej insuliny we krwi, wzrost gamma-glutamylotransferazy, wzrostu INR, 5-hydroksyindolowy kwas octowy w moczu (1).

Źródło: <http://www.lareb.nl/Databank/Zoek-op-geneesmiddel.aspx>

## 5.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy było oszacowanie kosztów efektywności oraz kosztów użyteczności stosowania octanu oktreotydu – w postaci produktu:

- **Sandostatin:**
  - w leczeniu objawowym i leczeniu w celu zmniejszenia stężenia hormonu wzrostu (GH) i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające lub nieskuteczne.
  - w leczeniu pacjentów 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.
- **Sandostatin LAR:** w leczeniu pacjentów z akromegalią, których stan jest zadowalająco kontrolowany produktem Sandostatin podawanym podskórnie, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia jest niewskazana lub nieskuteczna, lub będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego wyniku działania radioterapii.

Źródło: AW-2



### 5.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Tab. 34. Metodologia analizy ekonomicznej producenta i odnalezionych analiz ekonomicznych.

Autorzy i rok Publikacji <sup>a</sup>	Cel opracowania	Źródła danych dot. efektywności klinicznej	Horyzont czasowy	Perspektywa	Technika analityczna	Uwagi	
et al. (Aestimo) 2011	Oszacowanie kosztów efektywności oraz kosztów użyteczności stosowania produktów Sandostatin i Sandostatin LAR w zarejestrowanych wskazaniach	SA: AEK – badania obserwacyjne <b>Pozostałe interwencje:</b> publikacje odnalezione w ramach <i>rapid review</i> , opinie ekspertów	Dożywotni; cykl w modelu Markowa : 1 rok	Wspólna (płatnik i pacjent)	CUA, CEA, analiza kosztów-konsekwencji Model : mikrosymulacja, $1 \times 10^5$ iteracji	Brak porównania z LAN długo działającymi (analiza CMA)	
Moore 2002	Porównanie efektywności kosztowej adjuwantowej terapii SA po zabiegu chirurgicznym lub radioterapii z agonistami dopaminy lub brakiem leczenia	AEK, głównie badania kohortowe dla poszczególnych interwencji	2 lata	bd	CUA, CEA	Łączna analiza efektywności SA - OCT LAR i lanreotydu LA	Podobna struktura drzewa decyzyjnego
Valentim 2008	Ocena wpływu ekonomicznego schematów leczenia akromegalii SA (oktreotydyd LAR, lanreotydyd SR)	Freda 2005, Moore 2002, Cozzi 2004	2 lata	Płatnika publicznego	CEA	Kraj: Brazylia; LAN SR nierefundowany w Polsce	

<sup>a</sup> Odnaleziono również analizy ekonomiczne dostępne jedynie w postaci abstraktów: Roze 2011 i Salinas 2009

Populację uwzględnioną w analizie stanowią chorzy z rozpoznaną akromegalią, którzy na **dowolnym etapie leczenia** otrzymują analogi somatostatyny (SA).

W analizie **nie porównano pojedynczych interwencji** lecz „złożone scenariusze obejmujące cały proces leczenia (...) od rozpoznania choroby aż do zgonu pacjenta”:

- obecną praktykę kliniczną (obejmującą zastosowanie chirurgii, **Sandostatin i Sandostatin LAR**, radioterapii, agonistów dopaminy),
- praktykę kliniczną w przypadku braku refundacji analogów somatostatyny (obejmującą zastosowanie chirurgii, radioterapii, agonistów dopaminy).

Przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**. Wykonano **modelowanie metodą mikrosymulacji** (jednopoziomowa symulacja Monte Carlo) z uwzględnieniem następujących stanów zdrowotnych: po pierwszym zabiegu chirurgicznym, po drugim zabiegu chirurgicznym, po radioterapii; brak leczenia i zachowanie kontroli biochemicznej, brak leczenia i brak kontroli biochemicznej, leczenie długo działającymi SA w skojarzeniu lub bez agonistów dopaminy, monoterapia agonistami dopaminy. Model analizy ekonomicznej został wykonany w programie *TreeAge Pro 2011* (brak dostępu do pełnej wersji aplikacji uniemożliwił weryfikację modelu).

Uwzględnione w AE **efekty zdrowotne** związane z przebiegiem choroby i rodzajem leczenia to:

- **zyskane lata życia (LYG)**: ze względu na dodatni związek między zwiększoną śmiertelnością osób z akromegalią a nieprawidłowościami parametrów biochemicznych (uwzględniono zgony z jakiegokolwiek przyczyny),
- **zyskane lata życia w pełnej jakości (QALY)**: ze względu na negatywny wpływ objawów akromegalii na jakość życia pacjentów z akromegalią.

Parametry zdrowotne uwzględnione w modelu:

- oktreotydy długo działający: skuteczność, prawdopodobieństwo uzyskania trwałej kontroli biochemicznej, prawdopodobieństwo przerwania leczenia (źródło: AEK - badania obserwacyjne; *Ronchi 2008*),
- radioterapia: prawdopodobieństwo wykonania i skuteczność, prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań (źródło: badanie retrospektywne *Jallad 2007*, dane z rejestrów medycznych),
- bromokryptyna: prawdopodobieństwo otrzymania i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, skuteczność (źródło: opinia ekspertów, *Jaffe 1992, Webster 1996*),
- pierwszy i drugi zabieg chirurgiczny: prawdopodobieństwo wykonania i skuteczność, prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu (źródło: opinia ekspertów, dane z rejestrów medycznych, *Krzentowska-Korek 2010, Zieliński 2004, Abosch 1998, Nomikos 2005*),
- standaryzowane współczynniki umieralności: polska populacja ogólna, populacja z akromegalią przy braku kontroli biochemicznej definiowanej w oparciu o stężenie IGF-1 i GH, populacja przy częściowej kontroli biochemicznej ocenianej na podstawie stężenia GH (źródło: dane GUS 2009, meta-analiza *Holdaway 2008*),
- populacja: wielkość gruczolaka w momencie diagnozy (źródło: *Krzentowska-Korek 2010*),
- jakość życia: zależny od wieku indeks użyteczności dla populacji ogólnej (źródło: *Golicki 2010*), indeksy użyteczności dla pacjentów z akromegalią – badanie brytyjskie z zastosowaniem EQ-5D (źródło: *Rowles 2005*),
- powikłania akromegalii: występowanie w grupie pacjentów z / bez kontroli biochemicznej (źródło: opinia ekspertów).

Uwzględniono **bezpośrednie koszty medyczne**, w tym: koszty stosowanych metod leczenia (Sandostatin LAR; bromokryptyna; wykonanie zabiegu chirurgicznego; wykonanie radioterapii<sup>8</sup>), koszty leczenia powikłań radioterapii, koszty diagnostyki i monitorowania chorych oraz koszty leczenia powikłań akromegalii. Źródłem danych kosztowych były: zarządzenia Prezesa NFZ (17/2011/DSOZ, 62/2009/DSOZ, 69/2009/DSOZ), rozporządzenia MZ z 2010r.

(<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151>), publikacje odnalezione w drodze dodatkowego wyszukiwania.

Główne założenia:

- praktycznie każdy pacjent z akromegalią będzie przez jakiś czas leczony analogami somatostatyny,
- odpowiedź na leczenie oznacza jednoczesne obniżenie stężenia GH < 2,5 µg/L oraz stężenia IGF-1 do poziomu zgodnego z normami dla płci i wieku; przyjęto progowe wartości GH i IGF-1, powyżej których ryzyko wystąpienia powikłań wzrasta, dopuszczono możliwość stosowania oktreotydu mimo nieosiągnięcia pełnej kontroli biochemicznej,
- część chorych stosujących SA przez okres > 5 lat może uzyskać trwałą odpowiedź na leczenie - kontrolę biochemiczną utrzymującą się po odstawieniu leczenia,
- skuteczność stosowania leków dopaminergicznych zawiera się w skuteczności stosowania analogów somatostatyny,
- skuteczność leczenia preparatem Sandostatin przekłada się głównie na poprawę skuteczności operacji chirurgicznej,
- jakość życia chorych odpowiadających na leczenie powraca do poziomu z populacji ogólnej.

Odnalezione wartości kosztów, jeśli było to konieczne, aktualizowano przy użyciu współczynnika CPI (*consumer price index*). Efekty zdrowotne i koszty dyskontowano (odpowiednio 3,5% i 5%).

Wykonano obszerną **jednokierunkową analizę wrażliwości** przy założeniu zakresów zmienności niepewnych parametrów, określonych na podstawie przeglądu literatury, opinii ekspertów lub w oparciu o

<sup>8</sup> W modelu nie uwzględniono pegwisomantu ze względu na fakt, iż „obecnie w Polsce nie jest powszechnie stosowany (podawany jest tylko kilku chorym) oraz otrzymał negatywną rekomendację AOTM (*SRK 9/2011, AOTM 4/2011*).

przedziały ufności wokół średnich. Ponadto analizowano **wariant optymistyczny i pesymistyczny** (testowano parametry związane ze skutecznością Sandostatin LAR, kosztem terapii SA i prawdopodobieństwem zgonu u pacjentów z akromegalią).

Źródło: AW-2

### 5.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza ekonomiczna jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Należy jednak mieć na uwadze następujące ograniczenia:

- 1) W przypadku **analogu krótko działającego (Sandostatin) przyjęto uproszczenie** dotyczące możliwości zamiennego stosowania Sandostatin jak i Sandostatin LAR „zgodnie z preferencjami lekarzy i pacjentów” ze względu na „podobną skuteczność obu form oktreotydu w kontekście zmniejszania stężenia GH i IGF-1” (AEK Aestimo 2011), a także „podobne koszty miesięcznych terapii”.
- 2) Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz pozyskaną opinią [REDAKTOWANE] poza określonymi w ChPL wskazaniami oktreotydu stosowany jest również **przed leczeniem chirurgicznym** w celu poprawy stanu pacjenta, spowodowanego chorobami współtowarzyszącymi. Skuteczność takiej terapii nie była celem oceny badań zidentyfikowanych w AEK, jednakże w dodatkowym wyszukiwaniu autorzy AE odnaleźli publikację *Zieliński 2004*, na podstawie której pośrednio wnioskowano o korzystnym wpływie stosowania SA na skuteczność zabiegu chirurgicznego. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż odnalezione rekomendacje wskazują na **brak formalnych dowodów na skuteczność terapii neoadjuwantowej**. Jej koszty zostały doliczone pacjentom w roku, w którym przeprowadzono zabieg chirurgiczny. W analizie pominięto stosowanie krótko działającego oktreotydu przed formami długo działającymi, co uzasadniono opinią ekspertów.
- 3) W AEK oktreotydu długo działający obok placebo porównano także z aktywnym **komparatorem – lanreotydem długo działającym** na podstawie dostępnych dowodów i **nie wykazano istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie**, a więc zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych dla porównania oktreotydu z lanreotydem powinna zostać wykonana **analiza minimalizacji kosztów (CMA)**. Odstąpienie od wykonania CMA uzasadniono brakiem wiarygodnych danych na temat równoważnych schematów dawkowania obu leków. Na podstawie odnalezionych badań klinicznych (*Alexopoulou 2004, Ashwell 2004, van Thiel 2004, Ronchi 2007, Andries 2008*) stwierdzono, iż „równoważne terapeutycznie dawki Sandostatin LAR i Somatuline Autogel kształtują się mniej więcej na poziomie: 10 mg i 60 mg, 20 mg i 90 mg oraz 30 mg i 120 mg, przy podawaniu raz na 4 tygodnie”. Ponadto wskazano na określoną przez ekspertów możliwość stosowania niestandardowych schematów dawkowania, w tym rzadszego podawania – 1x/6 tyg. (oktreotydu, lanreotydu), 1x/8tyg. (lanreotydu). Wydaje się, że prawidłowym podejściem analitycznym byłoby przeprowadzenie analizy ze wskazaniem zidentyfikowanych ograniczeń.
- 4) Uwzględnione w AE odsetki pacjentów z akromegalią, u których uzyskano kontrolę biochemiczną po terapii oktreotydem LAR (główny oceniany punkt końcowy) pochodzą z **badan obserwacyjnych**. Rezygnację z wyników RCT uzasadniono trudnością w wyborze spośród badań ze zbyt niską liczbą pacjentów (przy długim okresie obserwacji) lub kilku-miesięcznym okresem obserwacji (przy próbie dużej liczebności).
- 5) Przyjęto, iż jakość życia chorych odpowiadających na leczenie powraca do poziomu z populacji ogólnej, natomiast w przypadku braku kontroli biochemicznej uwzględniano redukcję użyteczności oszacowaną w oparciu o wyniki badania *Rowles 2005*. Należy zauważyć, że w badaniu tym podkreślano **brak korelacji pomiędzy kontrolą stężeń GH lub IGF-1 a którąkolwiek z miar jakości życia pacjentów** oraz brak różnic QoL w odniesieniu do chorych z chorobą aktywną i nieaktywną. Ponadto nie uwzględniono bezpośredniego wpływu występowania powikłań akromegalii oraz powikłań stosowanych terapii np. radioterapii na jakość życia.
- 6) Ograniczenia związane z oszacowaniem kosztu leczenia powikłań akromegalii (parametr ten testowano w analizie wrażliwości):
  - stwierdzono, że „jako najczęstsze polscy eksperci uznali pięć jednostek chorobowych: cukrzycę; nadciśnienie tętnicze; chorobę niedokrwinną serca; niewydolność i bezdech”. Koszty leczenia w/w powikłań uwzględniono w AE. Tymczasem w formularzu eksperckim zapytano **wyłącznie** o: nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwinną i niewydolność serca, cukrzycę i zaburzenia metabolizmu glukozy wymagające leczenia, bezdech senny i nowotwory jelita grubego (przy braku opcji: inne). Wyboru nie uzasadniono.

- **uproszczony sposób włączenia powikłań** do modelu uzasadniono czynnikami takimi jak „złożony, wieloetapowy przebieg, zróżnicowana historia naturalna, występowanie dalszych konsekwencji zdrowotnych oraz stosowanie różnych metod leczenia (..)”, który wymagałby oszacowania kosztów z wykorzystaniem „dodatkowych modeli ekonomicznych”. Stąd w AE oparto się na polskich publikacjach dotyczących kosztów leczenia: cukrzycy, choroby niedokrwiennej i niewydolności serca oraz wykonano oszacowania własne. Część kosztów związanych z leczeniem obliczono jedynie w oparciu o najpowszechniej stosowane terapie.
- 7) Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych SA i nie podano uzasadnienia takiego podejścia.
- 8) Skuteczność chirurgii zróżnicowano w zależności od wcześniejszego stosowania SA tylko w przypadku makrogruczolaków (parametr z populacji *Zieliński 2004* – gdzie rozpoznaniem były makrogruczolaki u >90% pacjentów). Zgodnie z AE przyjęto błędny odsetek pacjentów z remisją po I zabiegu: „w ramieniu, w którym możliwe jest stosowanie analogów somatostatyny, podstawową skuteczność pierwszego zabiegu operacyjnego przyjęto (..) na poziomie 70,41%”, tymczasem wg publikacji wartość ta wynosi 83,7%. Przedstawione w dyskusji wnioski autorów AE wskazują, iż „w przypadku gdy zabieg chirurgiczny jest mniej skuteczny i więcej chorych zmuszonych jest do poddania się innym rodzajom terapii, możliwość stosowania analogów somatostatyny w scenariuszu aktualnym znacząco poprawia kontrolę choroby w porównaniu do scenariusza bez analogów i różnica uzyskiwanych efektów zwiększa się”.

### 5.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

#### 5.2.3.1. Informacje z raportu

Tab. 35 Zestawienie kosztów – konsekwencji: średnie wartości efektów zdrowotnych oraz średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z akromegalią [wg Tab. 54 i 55 z AE]

Miara efektu	scenariusz aktualny	scenariusz nowy	Różnica
<b>Efekty zdrowotne</b>			
Odsetek chorych poddanych leczeniu oktreotydem LAR i uzyskujących kontrolę biochemiczną <sup>a</sup>	■		■
Odsetek pacjentów z kontrolą choroby <sup>a</sup>	■	■	■
Średnia długość leczenia SA	■	■	■
Lata życia (dyskontowane)	■	■	■
Lata życia (niedyskontowane)	■	■	■
QALY (dyskontowane)	■	■	■
QALY (niedyskontowane)	■	■	■
<b>Koszty [PLN]</b>			
Koszt Sandostatin LAR	■	■	■
Koszt pierwszego zabiegu chirurgicznego	■	■	■
Koszt powtórnego zabiegu chirurgicznego	■	■	■
Koszt radioterapii	■	■	■
Koszty agonistów dopaminy	■	■	■
Koszt monitorowania choroby	■	■	■
Koszty leczenia powikłań akromegalii	■	■	■
Razem	■	■	■

<sup>a</sup> odsetek obliczony z uwzględnieniem całej analizowanej w modelu kohorty;

Tab. 36. Wyniki analizy CEA i CUA [wg Tab. 57 i 58 z AE]

Analiza	Ścieżka terapeutyczna	Koszty [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Efekty [QALY, LYG]	Efekty inkrementalne [QALY, LYG]	ICUR/ ICER [PLN/QALY, PLN/LYG]
CUA	scenariusz aktualny <sup>a</sup>	■	■	■	■	■
	scenariusz nowy <sup>b</sup>	■		■		
CEA	scenariusz aktualny <sup>a</sup>	■	■	■	■	■
	scenariusz nowy <sup>b</sup>	■		■		

<sup>a</sup> obejmuje zastosowanie chirurgii, **Sandostatin i Sandostatin LAR**, radioterapii, agonistów dopaminy; <sup>b</sup> obejmuje zastosowanie chirurgii, radioterapii, agonistów dopaminy.

W dożywotnym horyzoncie czasowym, średni koszt leczenia pacjenta z akromegalią w scenariuszu aktualnym wynosi ok. ■, a w scenariuszu bez dostępności preparatu Sandostatin LAR ok. ■. Średnie przeżycie skorygowane o jakość w scenariuszu z oktreotydem długo działającym wynosi ■, a w scenariuszu bez oktreotydu ■, natomiast średnie przeżycie to odpowiednio 18 i 17,3 lat. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnej jakości wynosi ■, natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia wynosi ■.

### Wyniki analizy wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że parametry modelu mające największy wpływ na wynik są głównie związane z oszacowaniem przeżycia chorych z akromegalią oraz definiują skuteczność kliniczną oktreotydu długo działającego i pierwotnego leczenia chirurgicznego.

Największy **wzrost parametru ICUR** zaobserwowano w przypadku scenariusza, w którym: horyzont czasowy analizy został skrócony do 20 lat (+57,4%), skuteczność pierwszego zabiegu chirurgicznego nie zależy od stosowania analogów somatostatyny (+41,7%), skuteczność oktreotydu długo działającego zanika po odstawieniu leczenia u wszystkich pacjentów (+25,1%), przy maksymalnej skuteczności pierwotnego leczenia chirurgicznego (+24,4%), przy minimalnej skuteczności Sandostatin LAR (+21,2%), horyzont czasowy analizy został skrócony do 30 lat (+20,7%), przy maksymalnym prawdopodobieństwie przeżycia (+20,3%), przy większym prawdopodobieństwie wykonania radioterapii (+10,4%),

Największe **zmniejszenie parametru ICUR** zaobserwowano w przypadku: minimalnego prawdopodobieństwa wykonania radioterapii (-21%), minimalnej skuteczności zabiegu chirurgicznego (-17,6%), alternatywnej metody oceny użyteczności stanów zdrowia (-17,4%), niższego kosztu terapii Sandostatin LAR przy innym schemacie dawkowania (-13%), minimalnego prawdopodobieństwie przeżycia (11,8%),

Obserwowano również duży wpływ dyskontowania. Wpływ pozostałych testowanych parametrów na wartość ICUR nie przekraczała ±10%.

### Wyniki innych analiz ekonomicznych

#### Moore 2002:

Uzyskane w przyjętym horyzoncie czasowym wartości wskaźnika ICER, w zależności od komparatora wyniosły 15,2-18,6 mln £/LYG oraz 102,9-126,3 tys. £/QALY. Autorzy podkreślają ograniczenia związane z modelowaniem i oparciem analizy o wyniki badań obserwacyjnych.

Tab. 37 Wyniki analizy kosztów-efektywności Moore 2002

Wynik analizy	SAs vs bromokryptyna	SAs vs brak leczenia
ICER [£/LYG]	18 623 529	15 179 412
ICUR [£/QALY]	126 271	102 919



### **Valentim 2008:**

Porównano dwa schematy leczenia akromegalii, obejmujące SA (oktreotydyd LAR lub lanreotydyd SR), SA w wyższej dawce, kabergolinę, SA + kabergolinę, radioterapię. Terapia oparta na oktreotydydzie była dominująca: charakteryzuje się większą efektywnością (Freda 2005) i mniejszym kosztem.

Źródło: AW-2

## **5.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny wykonano w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego oraz pacjentów, związanych z refundacją leków Sandostatin<sup>®</sup> i Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> oraz łącznie grupy analogów somatostatyny, stosowanych u chorych z akromegalią.

### **5.3.1. Metodologia oceny**

Analizę przeprowadzono z **perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjentów w 5-letnim horyzoncie czasowym**.

**Populację docelową** dla produktów leczniczych: Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup>, Somatuline Autogel<sup>®</sup> określono jako chorych z akromegalią po nieskuteczności innych metod leczenia (zabieg chirurgiczny, radioterapia), lub w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do ich stosowania. Są to wskazania zgodne z charakterystykami produktów leczniczych. Oszacowanie dotyczące wpływu na budżet oparto na danych sprzedażowych IMS Health Inc (sprzedaż apteczna Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup>, Somatuline Autogel<sup>®</sup> w Polsce w okresie listopad 2005-luty 2011).

Model analizy wpływu na system ochrony zdrowia został wykonany w programie *TreeAge Pro 2011* (brak dostępu do pełnej wersji aplikacji uniemożliwił weryfikację modelu).

W analizie uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Nie uwzględniono kosztów podania ponieważ przyjęto, że leki te podawane są przez pielęgniarkę w ramach podstawowej opieki zdrowotnej lub przy okazji planowych wizyt ambulatoryjnych, lub hospitalizacji jednodniowych związanych z monitorowaniem choroby. Koszty podania nie generują więc dodatkowych obciążeń dla budżetu płatników.

Analizę przeprowadzono w wariacie podstawowym oraz w czterech wariantach skrajnych (maksymalny i minimalny wariant populacyjny oraz minimalny i maksymalny wariant udziałowy).

We wszystkich wariantach analizy wpływu na system ochrony zdrowia przyjęto następujące ogólne założenia:

- 1) obserwowane trendy sprzedaży oktreotydydu i lanreotydydu wynikają m.in. ze wzrostu liczby chorych objętych leczeniem oraz kształtowaniem się preferencji dotyczących stosowania obu analogów somatostatyny (przejmowanie rynku oktreotydydu przez lanreotydyd);
- 2) widoczne spowolnienie przyrostu sprzedaży Somatuline Autogel<sup>®</sup> i jej zmniejszenie w przypadku Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> w ostatnich miesiącach, wskazują, że w niedalekiej przyszłości można spodziewać się wystąpienia stanu równowagi, w którym udziały obu preparatów długo działających będą się utrzymywać na względnie stałym poziomie, przy prawdopodobnym ciągłym wzroście całego rynku analogów stosowanych w leczeniu akromegalii;
- 3) sprzedaż oktreotydydu krótko działającego ze względu na inne stosowanie zmieniać się będzie niezależnie od zmian w przypadku oktreotydydu i lanreotydydu w postaci długo działającej.

W wariacie podstawowym autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego wykonali:

- dopasowanie linii trendów do obserwowanych liczb sprzedanych opakowań dwóch preparatów Sandostatin o niezerowej sprzedaży w okresie listopad 2005-luty 2011;
- dopasowanie linii trendów do obserwowanych tendencji udziałowych sześciu długo działających preparatów oktreotydydu i lanreotydydu z okresu od pojawienia się na rynku Somatuline Autogel (marzec 2009);



- obliczenie prawdopodobnej ilości sprzedawanych opakowań każdej z dawek wszystkich preparatów w kolejnych miesięcznych okresach 5-letniego horyzontu czasowego analizy;
- obliczenie łącznych wydatków płatnika i pacjentów, związanych z prognozowanymi liczbami sprzedawanych opakowań analogów somatostatyny.

Oszacowanie udziałów rynkowych analogów somatostatyny w wariancie podstawowym przedstawiono w poniższej tabeli:

Tab. 38. Udziały rynkowe analogów somatostatyny – wariant podstawowy

Produkt leczniczy	2011		2012		2013		2014		2015	
	%	Lb. opakowań	%	Lb. opakowań	%	Lb. opakowań	%	Lb. opakowań	%	Lb. opakowań
Sandostatin (wszystkie dawki)	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Sandostatin LAR (wszystkie dawki)	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Somatoline Autogel (wszystkie dawki)	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

W przedstawionym przez podmiot odpowiedzialny BIA ograniczono analizę do prognozowania wydatków płatnika i pacjentów wyłącznie w ramach **scenariusza aktualnego**, „gdyż zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia scenariusz nowy wiązałby się z brakiem lub zmianą sposobu refundacji tych leków i miałyby charakter czysto hipotetyczny. Uzyskane w analizie wyniki oznaczają więc prawdopodobne wydatki płatnika publicznego oraz chorych poniesione w związku z zakupem preparatów oktreotydydu i lanreotydydu, jeżeli obecna sytuacja refundacyjna analogów somatostatyny nie ulegnie zmianie.” Ze względu na brak danych pozwalających wiarygodnie oszacować liczbę pacjentów, którzy stosowaliby analogi somatostatyny ponosząc pełny koszt takiej terapii, a także fakt, że w takiej sytuacji płatnik publiczny i tak nie ponosiłby żadnych kosztów ich zakupu (z pewnością ogólne koszty płatnika wzrosłyby z powodu konieczności leczenia wyższej liczby powikłań akromegalii, nieleczonych optymalnie z powodu niedostępności analogów), zrezygnowano z przedstawiania wyników analizy w tym scenariuszu.

### 5.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Należy jednak mieć na uwadze następujące ograniczenia:

- w przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny analizie przedstawiono jedynie scenariusz aktualny zakładający dalsze finansowanie analogów somatostatyny na niezmiennych warunkach refundacyjnych. Analizy zatem nie rozpatrują scenariuszy usunięcia lub zmiany poziomu odpłatności. Ograniczenie to omówiono w analizie podmiotu. „Ze względu na wysokie ceny preparatów oktreotydydu i lanreotydydu, z punktu widzenia pacjenta, dostępność tego rodzaju terapii silnie zależy od kwoty wnoszonej dopłaty. W przypadku obecnej opłaty ryczałtowej w wysokości 3,20 zł, każdy chory z akromegalią może bez problemu przepisany lek wykupić w aptece. Gdyby jednak opłata wzrosła, np. do 30% ceny limitowej, dopłata chorego do każdego opakowania wyniosłaby już blisko 1 000 zł, co, szczególnie przy długotrwałej terapii, dla większości pacjentów mogłoby skutkować rezygnacją z leczenia. Wydaje się, że alternatywne reguły refundacji analogów somatostatyny nie znajdują uzasadnienia, dlatego wszystkie obliczenia w analizie, w przypadku refundacji analogów somatostatyny stosowanych w akromegalii, uwzględniają odpłatność ryczałtową (scenariusz aktualny).”
- w przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizie nie rozważono możliwości uzyskania refundacji w przypadku innych produktów leczniczych oktreotydydu takich jak: Octrin<sup>®</sup> i Siroctid<sup>®</sup>. Nie będzie to miało jednak dużego wpływu na wysokość finansowania analogów somatostatyny

gdyż produkty te wpływałyby najprawdopodobniej jedynie na wysokość sprzedaży Sandostatin<sup>®</sup>, którego wpływ na budżet i tak jest stosunkowo niewielki.

- nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych SA i nie podano uzasadnienia takiego podejścia.

### 5.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

#### 5.3.3.1. Informacje z raportu

Tab.39. Zestawienia wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Lek	Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV	Rok V
<b>Wariant podstawowy</b>					
Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]					
AS łącznie*	■	■	■	■	■
Sandostatin	■	■	■	■	■
Sandostatin LAR	■	■	■	■	■
Somatulina Autogel	■	■	■	■	■
Perspektywa pacjenta [mln PLN]					
AS łącznie*	■	■	■	■	■
<b>Populacyjny wariant minimalny</b>					
Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]					
AS łącznie*	■	■	■	■	■
Sandostatin	■	■	■	■	■
Sandostatin LAR	■	■	■	■	■
Somatulina Autogel	■	■	■	■	■
Perspektywa pacjenta [mln PLN]					
AS łącznie*	■	■	■	■	■
<b>Populacyjny wariant maksymalny</b>					
Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]					
AS łącznie*	■	■	■	■	■
Sandostatin	■	■	■	■	■
Sandostatin LAR	■	■	■	■	■
Somatulina Autogel	■	■	■	■	■
Perspektywa pacjenta [mln PLN]					
AS łącznie*	■	■	■	■	■
<b>Udziałowy wariant minimalny</b>					
Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]					
AS łącznie*	■	■	■	■	■

Sandostatin	■	■	■	■	■
Sandostatin LAR	■	■	■	■	■
Somatulina Autogel	■	■	■	■	■
Perspektywa pacjenta [mln PLN]					
AS łącznie*	■	■	■	■	■
<b>Udziałowy wariant maksymalny</b>					
Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]					
AS łącznie*	■	■	■	■	■
Sandostatin	■	■	■	■	■
Sandostatin LAR	■	■	■	■	■
Somatulina Autogel	■	■	■	■	■
Perspektywa pacjenta [mln PLN]					
AS łącznie*	■	■	■	■	■

\* AS Analogi somatostatyny

Autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego wydatki na refundację analogów somatostatyny w pięciu kolejnych latach szacują następująco:

1. w wariantcie **podstawowym scenariusza aktualnego** od ■ w pierwszym roku do ■ w piątym w perspektywie płatnika publicznego oraz ■ w przypadku pacjentów wnoszących opłatę ryczałtową;
2. w wariantcie **minimalnym populacyjnym scenariusza aktualnego** od ■ dla płatnika publicznego oraz ■ w przypadku pacjentów wnoszących opłatę ryczałtową.
3. w wariantcie **maksymalnym populacyjnym scenariusza aktualnego** roczne koszty leczenia analogami somatostatyny chorych z akromegalią wyniosą ■ dla płatnika publicznego oraz ■ w przypadku pacjentów wnoszących opłatę ryczałtową.
4. w **udziałowym minimalnym wariantcie scenariusza aktualnego** roczne koszty leczenia chorych z akromegalią analogami somatostatyny wyniosą ■ dla płatnika publicznego oraz ■ w przypadku pacjentów wnoszących opłatę ryczałtową.
5. w **maksymalnym udziałowym wariantcie scenariusza aktualnego** roczne koszty leczenia analogami somatostatyny chorych z akromegalią wyniosą ■ dla płatnika publicznego oraz ■ w przypadku pacjentów wnoszących opłatę ryczałtową.

Tab.40. Zmiany inkrementalne przedstawionych scenariuszy względem scenariusza podstawowego

Warianty	Rok I [mlnPLN]	Rok II [mlnPLN]	Rok III [mlnPLN]	Rok IV [mlnPLN]	Rok V [mlnPLN]
Scenariusz podstawowy vs min populacyjny	■	■	■	■	■
Scenariusz podstawowy vs max populacyjny	■	■	■	■	■
Scenariusz podstawowy vs min udziałowy	■	■	■	■	■

w leczeniu pacjentów z akromegalią

Scenariusz podstawowy vs max udziałowy	■	■	■	■	■
--	---	---	---	---	---

\*\*zmiana względem poprzedniego roku

Porównując wydatki płatnika publicznego w populacyjnym wariantcie minimalnym z wariantem podstawowym, widoczne jest niewielkie ich zmniejszenie, od ■ w pierwszym roku, do ■ w roku piątym. W przypadku populacyjnego wariantu maksymalnego, wydatki płatnika rosną w porównaniu z wariantem podstawowym o ■ w pierwszym roku, po czym różnica zmniejsza się do ■ w roku piątym.

Wydatki płatnika publicznego w udziałowym wariantcie minimalnym w stosunku do wariantu podstawowego są niższe o ■ rocznie w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. W przypadku udziałowego wariantu maksymalnego, wydatki płatnika w pierwszym roku pozostają bez zmian, a w dalszych latach rosną o od ■ w pierwszym roku do ■ w piątym roku.

#### 5.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Cytaty z analiz przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny:

„Preparaty oktreotydu finansowane są od dawna ze środków publicznych i w chwili obecnej nie są wymagane dodatkowe nakłady, związane z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmianą zasad diagnostyki, itd. Jednakże zaprzestanie jego finansowania mogłoby spowodować pogorszenie kontroli choroby i zwiększenie częstości występowania systemowych powikłań akromegalii, wymagających kompleksowego i długotrwałego leczenia (np. cukrzyca, nadciśnienie).”

„Oktreotydy stanowi ważną opcję terapeutyczną, o wysokiej skuteczności w docelowej populacji chorych z akromegalią. Utrzymanie dotychczasowych warunków leczenia oktreotydem chorych z akromegalią, spowoduje wygenerowanie w tej grupie korzyści istotnych zarówno z punktu widzenia jednostki, jak i całego społeczeństwa, nieosiągalnych w sposób inny, niż dzięki zastosowaniu analogów somatostatyny.

Brak jest dowodów, by systemowe finansowanie preparatów oktreotydu mogło wpłynąć na koszty lub wyniki dotyczące innych osób. Dostęp tej technologii medycznej dla pacjentów jest możliwy tylko ze względu na pełne finansowanie jej ze środków publicznych. Finansowanie preparatów Sandostatin i Sandostatin LAR ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.”

Źródło: AW-2,

## 6. Podsumowanie

### 6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

„Okreotydyd, syntetyczny oktapeptyd, będący analogiem naturalnie występującej somatostatyny, hamujący patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu, jest skuteczny w leczeniu akromegalii i w porównaniu z placebo prowadzi do znamienego zmniejszenia stężenia zarówno hormonu wzrostu, jak również insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1. Podobnie, prawdopodobieństwo uzyskania normalizacji wartości IGF-1, jak również istotne zmniejszenie wielkości guza jest wyższe w przypadku leczenia okreotydydem. Podobne wyniki odnotowano w przypadku oceny rejestrów oceniających efektywność praktyczną i badań obserwacyjnych. Okreotydyd jest lekiem stosunkowo dobrze tolerowanym, obserwowane działania niepożądane dotyczą głównie przewodu pokarmowego oraz reakcji w miejscu iniekcji. W przypadku porównania z lanreotydem – jego formą o powolnym uwalnianiu i długo działającą, nie wykazano znamienych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie obu analogów somatostatyny, choć należy mieć na uwadze, że porównanie z lanreotydem długo działającym przedstawia tylko jedno badanie, oceniające 10 pacjentów (włączono 12) w układzie naprzemiennym, po wcześniejszym leczeniu okreotydydem, natomiast porównanie z formą o powolnym uwalnianiu przeprowadzono tylko w próbach klinicznych również o niskiej jakości.”


Źródło: AW-1


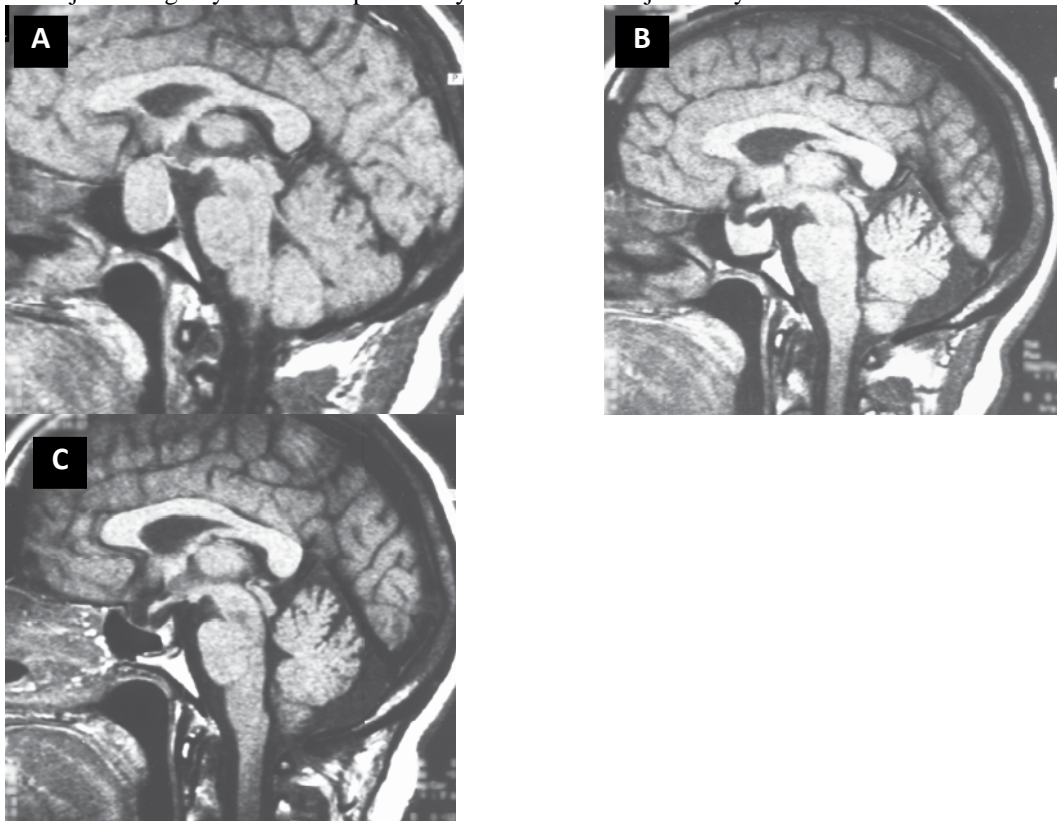
„Okreotydyd, syntetyczny oktapeptyd, będący analogiem naturalnie występującej somatostatyny, hamujący patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu jest skuteczną opcją terapeutyczną, zwiększającą całkowity efekt kliniczny, wyrażony przeżyciem skorygowanym o jakość, w porównaniu do scenariusza, w którym analogi somatostatyny nie byłyby stosowane. Jest to jednak postępowanie wiążące się z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Uzyskana wartość parametru ICUR wynosząca [redacted] oznacza, że koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnej jakości jest bardzo bliski przyjętej dla warunków polskich granicy opłacalności, wynoszącej ok 108 tys. zł/QALY (3 × PKB), co oznacza, że okreotydyd jest terapią kosztowo efektywną. Chorzy z akromegalią, u których nie byłoby możliwości leczenia okreotydydem, częściej nie mieliby kontroli biochemicznej, której brak wiąże się z istotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju ogólnoustrojowych powikłań, dotyczących głównie układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego oraz metabolizmu glukozy i nowotworów, a przez to zwiększeniem ryzyka przedwczesnego zgonu. Nie bez znaczenia jest także duży negatywny wpływ akromegalii na jakość życia chorych, która dzięki leczeniu okreotydydem ulega znaczącej poprawie i praktycznie może zostać przywrócona do poziomu odpowiadającemu populacji ogólnej. Lek ten, ze względu na swoją wysoką cenę, w przypadku braku refundacji byłby w warunkach polskich dla pacjentów z akromegalią trudno dostępny. Wydaje się, że refundowanie okreotydydu ze środków publicznych w tym wskazaniu jest uzasadnione.”

Źródło: AW-2

### 6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tab. 41. Argumenty **za finansowaniem** ze środków publicznych produktu leczniczego Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> (okreotydyd) w leczeniu pacjentów z akromegalią.

Ekspert	Opinia
	„-akromegalia jest rzadkim schorzeniem -o udowodnionym negatywnym wpływie na czas przeżycia dotkniętych nią chorych -leczenie operacyjne, traktowane jako podstawowa technologia medyczna, jako jedyna dająca szansę na pełne wyleczenie często jest nieskuteczna -ich stosowanie jest podstawową formą farmakoterapii pozwalającą na kontrolę biochemiczną choroby  u chorych przygotowywanych do operacji guza przysadki – około 6-8 m-cy

	<p>oraz przewlekłe po przebytych nieskutecznym leczeniu operacyjnym po przebytych nieskutecznym leczeniu operacyjnym i radioterapii, w oczekiwaniu na efekty biochemiczne radioterapii (do 10 lat) u chorych u których są przeciwwskazania lekarskie do leczenia operacyjnego i/lub radioterapii”</p>
	<p>„Akromegalia jest rzadką chorobą (40-70 przypadków/milion), która nieleczona powoduje 2-4-krotne zwiększenie ryzyka zgonu (1). Doszczętna resekcja guza przysadki wydzielającego GH (co równa się wyleczeniu) możliwa jest jedynie u około 50% chorych (głównie w przypadkach małych guzów). Metaanaliza badań epidemiologicznych wykazała, że leczenie utrzymujące stężenie GH &lt; 2,5 µg/ml powoduje normalizację zwiększonej śmiertelności (2). Do zmniejszenia wydzielania GH i w następstwie IGF-1 prowadzi leczenie operacyjne, farmakologiczne i radioterapia. Farmakoterapia z zastosowaniem analogu somatostatyny o przedłużonym działaniu u 70% leczonych normalizuje stężenie GH, co przekłada się na zmniejszenie śmiertelności w tej grupie do poziomu populacji ogólnej (3, 4). Leczenie analogami somatostatyny u ¾ chorych z akromegalią istotnie zmniejsza wielkość guza przysadki (przywracając prawidłowe pole widzenia). Prowadzi również do poprawy klinicznej chorych: ustąpienia bólów kostno-stawowych i głowy, redukcji nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz zaburzeń gospodarki węglowodanowej, co wiąże się ze znakomitą poprawą jakości życia akromegalików. Skuteczne wydłużenie życia i poprawa jego jakości u chorych z akromegalią stanowią najmocniejsze argumenty za refundacją tych preparatów.</p> <p>Dodatkowo zastosowanie analogów somatostatyny jako przygotowanie do operacji somatotropowego guza przysadki powoduje obniżenie stężenia IGF-1 (poprawa kliniczna pacjenta) oraz zmniejszenie wielkości guza ze zmianą jego konsystencji (mniej twardy – łatwiejszy do odseparowania od przysadki i zatoki jamistej, więc mniejsze prawdopodobieństwo uszkodzenia tych struktur) istotnie zwiększa prawdopodobieństwo doszczętniej resekcji guza (wyleczenia) oraz zmniejsza liczbę powikłań pooperacyjnych (w postaci niedoczynności przysadki, moczówki prostej, porażenia nerwów okoruchowych) (Rycina poniżej).</p> <p>Wyleczenie z akromegalii na drodze operacyjnej oraz zmniejszenie powikłań pooperacyjnych (wymagających stałego, przewlekłego leczenia substytucyjnego) powoduje znakomite zmniejszenie ogólnych kosztów ponoszonych na leczenie tej choroby.</p> <div data-bbox="371 1182 1433 2000"></div> <p>Przykład zmniejszenia wielkości guza somatotropowego przysadki po zastosowaniu analogów somatostatyny. A – przed leczeniem, guz uciska skrzyżowanie wzrokowe; B – po analogu</p>





	<p>somatostatyny zmniejszony guz, łatwy do doszczętniej resekcji, poprawa pola widzenia, C – obraz siodła tureckiego po doszczętnym usunięciu nowotworu. (Materiał własny).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Holdoway IM et al. Factors influencing mortality in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 667-674.</li> <li>2. Dekkers OM et al. Mortality in acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 61-67.</li> <li>3. Giustina A et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(7): 3141-3148.</li> <li>4. Melmed S et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(5): 1509-1517.”</li> </ol>
--	--

\* brak informacji o konflikcie interesów.

Źródło: AW-11, AW-12

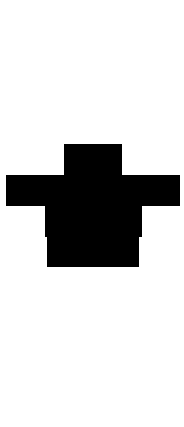
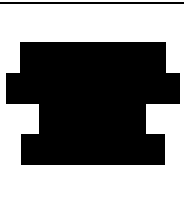
Tab. 42. Argumenty **przeciwko finansowaniu** ze środków publicznych produktu leczniczego Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> (oktreotyd) w leczeniu pacjentów z akromegalią.

Ekspert	Opinia
	„W jednym przypadku: przewlekłe - jako alternatywa dla leczenia operacyjnego i/lub radioterapii u chorych nie wyrażających zgody na ww leczenie radykalne, u których nie ma przeciwwskazań lekarskich do operacji lub RT”
	„Obserwując na codzień znakomitą poprawę kliniczną z możliwością powrotu do normalnej egzystencji chorych z akromegalią leczonych analogami somatostatyny nie znajduję argumentu przeciw refundacji tych leków.”

\* brak informacji o konflikcie interesów.

Źródło: AW-11, AW-12

Tab. 43 Stanowisko własne eksperta w kwestii finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> (oktreotyd) w leczeniu pacjentów z akromegalią.

Ekspert	Opinia
	<p>„Analogi somatostatyny w chwili obecnej są podstawowymi lekami wydłużającymi czas przeżycia chorych z akromegalią - pozwalającymi na kontrolę biochemiczną akromegalii, odwracającymi powikłania narządowe akromegalii w zakresie tkanek miękkich - serca, naczyń krwionośnych, układu oddechowego i zapobiegających powikłaniom ze strony układu kostno-stawowego (zmiany zwyrodnieniowe stawów będące przyczyną kalectwa ze strony narządy ruchu) a także rozwojowi nowotworów związanych z akromegalią – przede wszystkim nowotworów jelita grubego.</p> <p>Ich zastosowanie jako przygotowanie do operacji (poprawa funkcji narządu krążenia oraz układu oddechowego przed znieczuleniem ogólnym) lub po nieskutecznej operacji jest uznane jako podstawowa forma farmakoterapii na świecie i ma uznane miejsce we wszystkich zaleceniach towarzystw endokrynologicznych w Europie i na świecie.</p> <p>Z wymienionych wyżej powodów nadal powinny być finansowane ze środków publicznych, przy założeniu świadomego ich zastosowania przez doświadczonych lekarzy, znających wskazania do stosowania ww leków.</p>
	Finansowanie ze środków publicznych preparatów Sandostatin <sup>®</sup> , Sandostatin Lar <sup>®</sup> (oktreotyd) w leczeniu akromegalii wg mnie jest w pełni uzasadnione, gdyż ich skuteczność w normalizacji stężenia GH, co zmniejsza śmiertelność oraz poprawia jakość życia, jest bardzo duża. Nakłady finansowe na leczenie przyczyny – gruczolaka somatotropowego przysadki – są często mniejsze niż koszty leczenia powikłań akromegalii. Dodatkowo, zainwestowanie w lek poprawiający skuteczność operacji (stosowany jako przygotowanie do zabiegu) w przypadku jego skuteczności wydatnie zmniejsza ogólne koszty ponoszone na leczenie akromegalii.”

\* brak informacji o konflikcie interesów.

Źródło: AW-11,AW-12

### 6.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną octreotidum (Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin LAR<sup>®</sup>). Termin wydania rekomendacji Prezesa AOTM wyznaczono do 15.11.2011 r.

Wskazania rejestracyjne oktreotydu dotyczą pacjentów z akromegalią:

- u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające lub nieskuteczne (Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin LAR<sup>®</sup>),
- w przypadku przeciwwskazań do leczenia operacyjnego lub braku zgody pacjenta na takie leczenie (Sandostatin<sup>®</sup>),
- będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem pełnych efektów radioterapii (Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin LAR<sup>®</sup>).

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych odnoszących się do zastosowania oktreotydu: w I linii leczenia (7 pozytywnych), w II / kolejnych liniach leczenia - jako leczenie uzupełniające (8 pozytywnych) oraz przed zabiegiem operacyjnym (5 pozytywnych) oraz 4 pozytywne rekomendacje finansowe dla zarejestrowanych wskazań w leczeniu akromegalii. Nie odnaleziono rekomendacji negatywnych.

#### Analiza efektywności klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przez autorów analiz podmiotu odpowiedzialnego wyszukiwania w medycznych bazach danych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono:

- 2 badania spełniające kryteria przeglądu systematycznego dla oceny skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania oktreotydu u chorych na akromegalię (Freda 2005, Melmed 2005),
- 3 badania RCT porównujące oktreotydy z placebo (Ezzat 1992, Fredstorp 1990, Hansen 1994),
- 2 RCT porównujące OCT LAR z LAN PR (Amato 2002, Chanson 2000),
- 1 badanie porównujące OCT LAR z LAN Autogel (Andries 2008).

Autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego przeprowadzili dodatkową ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa długo działającej postaci oktreotydu w oparciu o publikacje badań obserwacyjnych. Włączono do niej 23 publikacje. W ramach wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia (badania pragmatyczne, fazy IV lub rejestry chorych oceniające pacjentów z akromegalią, u których interwencję stanowił oktreotydy krótko i długo działający): Jaquet 2003 opisującą rejestr francuski oraz Reincke i Petersenn 2008 opisującą rejestr niemiecki.

#### Porównanie OCT vs PLC

Zastosowanie oktreotydu krótko działającego w porównaniu z placebo prowadziło do znamiennego zmniejszenia stężenia hormonu wzrostu (GH) i insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1).

**Różnice** pomiędzy grupami pacjentów przyjmujących **OCT a PLC** po 2 tygodniach leczenia, wyniosły w badaniu Ezzat 1992: -29 µg/l (brak oceny istotności statystycznej w badaniu), natomiast w badaniu Fredstorp 1990 różnica wyniosła: -17 µg/l (**wynik znamieny statystycznie** ( $p < 0,05$ )). W przypadku badania Hansen 1994 po 2 tygodniach leczenia również obserwowano zmniejszenie stężenia GH zarówno w grupie OCT, jak i PLC. Różnica wyników w obu tych grupach wyniosła -10,5 µg/l (brak oceny istotności statystycznej w badaniu).

Po 4-tygodniowym okresie podawania OCT w badaniu Ezzat 1992 różnica pomiędzy **grupami OCT vs PLC** wyniosła: -29 µg/l (brak wystarczających danych uniemożliwił ocenę istotności statystycznej tych różnic), natomiast w badaniu Hansen 1994 różnica pomiędzy **grupami OCT vs PLC** wyniosła -15,7 µg/l (95% CI: -26,8; -4,6) **była znamienna**.

W grupie pacjentów otrzymujących OCT odsetek pacjentów z normalizacją stężenia IGF-1, odsetek chorych ze zmniejszeniem czynnika IGF-1 >20% oraz odsetek chorych ze zmniejszeniem GH >50% był **istotnie statystycznie wyższy** w porównaniu z grupą przyjmującą PLC.

## Porównanie OCT LAR vs LAN PR

**Zmniejszenie stężenia GH** w przypadku badania Chanson 2000 zaobserwowano zarówno w przypadku leczenia chorych OCT LAR, jak i LAN PR: -1,3 vs -0,5 µg/l (średnia zmiana od wartości wyjściowej), a różnica zmian pomiędzy grupami chorych leczonych obydwooma lekami wyniosła -0,8 (z powodu braku danych nie była możliwa statystyczna ocena różnic). W przypadku spulowanych wyników z obu grup stężenie GH wyniosło 3,7 (SD: 5,3) µg/l dla LAN PR (ostatnia ocena) oraz 2,6 (SD: 4,0) (wynik po 3 miesiącach leczenia) dla OCT LAR, obserwowane różnice **były istotne statystycznie** ( $p < 0,001$ ).

**Zmniejszenie stężenia IGF-1 po 3 m-cach leczenia** obserwowano w badaniu Chanson 2000 zarówno w przypadku OCT LAR, jak i LAN PR: odpowiednio -84 µg/l vs -7 µg/l. Różnica zmian pomiędzy tymi lekami wyniosła -77 µg/l (z powodu braku danych nie była możliwa statystyczna ocena różnic). Przy ostatnim pomiarze u wszystkich chorych otrzymujących LAN PR stężenie IGF-1 wyniosło 436,0 (SD: 241,8) µg/l, natomiast u chorych leczonych przez 3 miesiące OCT było niższe i wyniosło 395,5 (SD: 237,4) µg/l, **obserwowane różnice były istotne** ( $p < 0,001$ ).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi OCT LAR i LAN PR odnośnie punktów końcowych: odsetek chorych z normalizacją stężenia IGF-1, odsetek pacjentów uzyskujących poziom GH < 5 mU/l (1,9 µg/l).

## Porównanie OCT LAR vs LAN Autogel

Należy mieć na uwadze, iż porównanie to przeprowadzono w oparciu o tylko jedno badanie cross-over do którego włączono 12 osób (badanie Andries 2008).

Wykazano w nim wyższą skuteczność OCT LAR w porównaniu do LAN Autogel w zmniejszaniu stężenia GH zarówno po 4 ( $p=0,005$ ) jak i 6 miesiącach leczenia ( $p=0,005$ ).

**Nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy grupami przyjmującymi OCT LAR i LAN Autogel odnośnie punktów końcowych: zmiany w stężeniu IGF-1, odsetka chorych z normalizacją stężenia IGF-1, odsetka chorych uzyskujących uzyskujących stężenia GH < 2,5 mU/l (< 0,96 µg/l) oraz < 1 mU/l (< 0,38 µg/l).

## Bezpieczeństwo

Obserwowane działania niepożądane dotyczyły głównie przewodu pokarmowego (biegunka, wzdęcia, nudności), a także reakcji w miejscu podania.

## Analiza ekonomiczna:

Nie przeprowadzono analizy minimalizacji kosztów dla długo działających form lanreotydu i oktreotydu, co uzasadniono brakiem wiarygodnych danych na temat równoważnych schematów dawkowania obu leków. Wykonano analizę **kosztów użyteczności** i **kosztów efektywności** z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta obejmującą **cały proces leczenia pacjentów z akromegalią** w horyzoncie dożywotnym. Porównano 2 scenariusze uwzględniające zastosowanie chirurgii, radioterapii, agonistów dopaminy oraz analogów somatostatyny (w tym neoadiuwantowe podanie Sandostatin<sup>®</sup>) lub brak możliwości stosowania analogów somatostatyny (SA). Zastosowanie produktów Sandostatin<sup>®</sup> i Sandostatin LAR<sup>®</sup> wiąże się z dodatkową korzyścią kliniczną i dodatkowymi kosztami dla płatnika. Średni koszt leczenia pacjenta z akromegalią w scenariuszu z SA wynosi ok. ██████████, a w scenariuszu bez dostępności oktreotydu ok. ██████████. Średnie przeżycie skorygowane o jakość w scenariuszu z oktreotydem długo działającym wynosi 15,5 QALY, a w scenariuszu bez oktreotydu ██████████, natomiast średnie przeżycie to odpowiednio 18 i 17,3 lat. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnej jakości wynosi ██████████, natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia wynosi ██████████. Analiza wrażliwości wykazała, iż parametry modelu mające największy wpływ na wynik są związane z oszacowaniem przeżycia chorych z akromegalią, skutecznością kliniczną oktreotydu długo działającego i pierwotnego leczenia chirurgicznego oraz przyjętym horyzontem czasowym. Główne ograniczenia zmniejszające wiarygodność analizy wynikają z uwzględnienia wyników badań obserwacyjnych oraz przyjętych założeń dotyczących użyteczności.

## Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano **jedynie scenariusz aktualny** zakładający dalsze finansowanie analogów somatostatyny na niezmiennych

---

warunkach refundacyjnych. Analizy zatem **nie rozpatrują scenariuszy usunięcia lub zmiany poziomu odpłatności**. Autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego oszacowali wydatki na refundację analogów somatostatyny w pięciu kolejnych latach:

- 1) w wariancie **podstawowym scenariusza aktualnego** od [REDACTED] w pierwszym roku do [REDACTED] [REDACTED] w piątym w perspektywie płatnika publicznego oraz [REDACTED] w przypadku pacjentów wnoszących opłatę ryczałtową;
- 2) w wariancie **minimalnym populacyjnym scenariusza aktualnego** od [REDACTED] dla płatnika publicznego oraz [REDACTED] w przypadku pacjentów wnoszących opłatę ryczałtową.
- 3) w wariancie **maksymalnym populacyjnym scenariusza aktualnego** roczne koszty leczenia analogami somatostatyny chorych z akromegalią wyniosą [REDACTED] dla płatnika publicznego oraz [REDACTED] w przypadku pacjentów wnoszących opłatę ryczałtową.
- 4) w **udziałowym minimalnym wariancie scenariusza aktualnego** roczne koszty leczenia chorych z akromegalią analogami somatostatyny wyniosą [REDACTED] dla płatnika publicznego oraz [REDACTED] w przypadku pacjentów wnoszących opłatę ryczałtową.
- 5) w **maksymalnym udziałowym wariancie scenariusza aktualnego** roczne koszty leczenia analogami somatostatyny chorych z akromegalią wyniosą [REDACTED] dla płatnika publicznego oraz [REDACTED] w przypadku pacjentów wnoszących opłatę ryczałtową.

## 7. Piśmiennictwo

### Bibliografia:

1. A, Cappabianca P, Caron P, De Menis E, Farrall AJ, Gadelha MR, Hmissi A, Rees A, Reincke M, Safari M, TSjoen G, Bouterfa H, Cuneo RC. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(5):757-768.
2. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Oct;83(10):3411-8.
3. Acromegaly, National Endocrine and Metabolic Diseases Informations Service, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, Publication No. 08-3924, May 2008
4. Alexopoulou 2004. Efficacy and tolerability of lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. *European Journal of Endocrinology* (2004) 151 317-324
5. 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.
6. Andries M, Glinborg D, Kvistborg A, Hagen C, Andersen M. A 12-month randomized crossover study on the effects of Lanreotide Autogel and Octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 473-480
7. Ashwell SG, Bevan JS, Edwards OM, Harris MM, Holmes C, Middleton MA, James RA. The efficacy and safety of lanreotide Autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 473-480
8. Australian Government, Department of Health and Ageing, Pharmaceutical Benefits Scheme, Highly Specialised Drugs Program Schedule, Effective 1 October 2010
9. Baldys-Waligorska A, Golkowski F, Krzutowaska A, Sokolowski G, Hubalewska-Dydejczyk A. [Evaluation of the efficacy of Octreotide LAR in the treatment of acromegaly—a yearly observation]. *Przegl Lek* 2009; 66(5):218-221.
10. Bandgar TR, Sarathi V, Shivane V, Bansode N, Menon PS, Shah NS. The value of an acute octreotide suppression test in predicting response to long-term somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly. *J Postgrad Med* 2010; 56(1):7-11.
11. Barkan A., et al., Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations, *Pituitary* (2010) 13: 168-175
12. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Intravenous octreotide test predicts the long term outcome of treatment with octreotide-long-acting repeatable in active acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2005; 15(3):200-206.
13. Bolanowski M., et al., Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Przygotowanie analogami somatostatyny do leczenia operacyjnego akromegalii. *Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology Tom/Volume 58; Numer/Number 4/2007, ISSN 0423-104X*
14. Celik O., Kadioglu P., Medical Therapy of acromegaly in Turkey. Short Review, *J. Endocrinol. Invest.* 33: 592-598, 2010
15. 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.
16. Chanson P., et al., Consensus – French consensus on the management of acromegaly, *Annales d'Endocrinologie* 70 (2009) 92-106
17. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(10):3746-3756.
18. Colao A, Cannavo S, Marzullo P, Pivonello R, Squadrito S, Vallone G, Almoto B, Bichisao E, Trimarchi F, Lombardi G. Twelve months of treatment with octreotide-LAR reduces joint thickness in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(1):31-38.
19. Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, Spinelli L, Pivonello R, Bonaduce D, Salvatore M, Lombardi G. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot long-acting somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58(2):169-176.
20. Cook D.M., et al., American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly, *ENDOCRINE PRACTICE* Vol 10 No. 3 May/June 2004
21. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L, Pagani G. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4):1397-1403.
22. Davies PH, Stewart SE, Lancranjan L, Sheppard MC, Stewart PM. Long-term therapy with long-acting octreotide (Sandostatin-LAR) for the management of acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1998;48(3):311-316.
23. De Marinis L, Bianchi A, Mazziotti G, Mettmano M, Milardi D, Fusco A, Cimino V, Maira G, Pontecorvi A, Giustina A. The long-term cardiovascular outcome of different GH-lowering treatments in acromegaly. *Pituitary* 2008; 11(1):13-20.
24. Ee Mun Lim, Drug treatment of pituitary tumours, *Aust Prescr* 2009;32:19-21
25. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann. Intern. Med.* 1992;117(9):711-718.
26. Fisker S, Kaal A, Montini M, Pedroncelli A, Pagani G, Orskov H. Growth hormone binding protein and growth hormone availability in acromegalic patients treated with long-acting octreotide (Sandostatin-LAR). *Eur J Endocrinol* 1997; 136(1):61-66.



27. Fløgstad AK, Halse J, Bakke S, et al. Sandostatin LAR in acromegalic patients: long-term treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82(1):23-28.
28. Fredstorp L, Harris A, Haas G, Werner S. Short term treatment of acromegaly with the somatostatin analog octreotide: the first double-blind randomized placebo-controlled study on its effects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990;71(5):1189-1194.
29. Ghigo E, Biller BM, Colao A, Kourides IA, Rajicic N, Hutson RK, De Marinis L, Klibanski A. Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naive to radiation and medical therapy. *J Endocrinol Invest* 2009; 32(11):924-933.
30. Giustina A. et al., A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly, *J Clin Endocrinol Metab* 95: 3141–3148, 2010
31. Giustina A., et al., Consensus – Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement, *J Clin Endocrinol Metab* 85: 526–529, 2000
32. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value in Health* 2010;13(2):289-297.
33. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2010;120(7-8):276-280.
34. Grottoli S, Celleno R, Gasco V, Pivonello R, Caramella D, Barreca A, Ragazzoni F, Pigiariu F, Alberti D, Ferrara R, Angeletti G. Efficacy and safety of 48 weeks of treatment with octreotide LAR in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas: an open-label, multicenter, non-comparative study. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(11):978-983.
35. 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.
36. Heijckmann CA, Menheere PP, Sels JP, Beuls EA, Wolffenbuttel BH. Clinical experience with Sandostatin LAR in patients with acromegaly. *Neth J Med* 2001; 59(6):286-291.
37. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2008;159 89-95.
38. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endo-crinol. Metab. Clin. North Am* 1992;21(3):713-735.
39. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? *Pituitary*. 2007;10(1):53-9.
40. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly with octreotide LAR: extensive experience in a Brazilian institution. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(2):168-175.
41. Katznelson L., et al., American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. *ENDOCRINE PRACTICE* Vol 17 (Supp; 4) July/August 2011
42. Klibanski A., et al., The endocrine tumor summit 2008: appraising therapeutic approaches for acromegaly and carcinoid syndrome, *Pituitary* (2010) 13:266–286
43. Krysiak R., Okopień B., Marek B., Postępy w leczeniu akromegalii, *Pol. Merk. Lek.*, 2008, XXIV, 139, 59
44. Krzentowska-Korek A, Gołkowski F, Bałdys-Waligórska A, Hubalewska-Dydejczyk A. Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly [Internet]. *Pituitary* 2010;
45. Lancranjan I, Bruns C, Grass P, Jaquet P, Jervell J, Kendall-Taylor P, Lamberts SW, Marbach P, Orskov H, Pagani G, Sheppard M, Simionescu L. Sandostatin LAR: a promising therapeutic tool in the management of acromegalic patients. *Metabolism* 1996; 45(8 Suppl 1):67-71.
46. Lancranjan I, Atkinson AB. Results of a European multicentre study with Sandostatin LAR in acromegalic patients. *Sandostatin LAR Group. Pituitary* 1999; 1(2):105-114
47. Lewiński A., *Endokrynologia - postępy* 2009, *Medycyna Praktyczna* 2010 <http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=54687& tc=C9EFCFA2AE42482C8FB8DC3695C85A92>
48. Lorcy Y, Dejager S, Hanson P. Time course of GH and IGF-1 levels following withdrawal of long-acting octreotide in acromegaly. *Pituitary* 2000; 3(3):193-197.
49. Luque-Ramirez M, Portoles GR, Varela C, Albero R, Halperin I, Moreiro J, Soto A, Casamitjana R. The efficacy of octreotide LAR as firstline therapy for patients with newly diagnosed acromegaly is independent of tumor extension: predictive factors of tumor and biochemical response. *Horm Metab Res* 2010; 42(1):38-44.
50. Melmed S., et al., Consensus – Guidelines for Acromegaly Management, *J Clin Endocrinol Metab* 87(9):4054–4058, 2002
51. Melmed S., et al., Consensus statement: medical management of acromegaly *European Journal of Endocrinology* 153 737–740, 2005
52. Melmed S., et al., Guidelines for Acromegaly Management: An Update, *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1509–1517, 2009
53. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, Patocs A, Petersenn S., Podoba J, Safari M, Wardlaw J. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66(6):859-868.
54. Moore D, Meads C, Roberts L, Song F. The effectiveness and cost-effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly. Birmingham: West Mid-lands Health Technology Assessment Collaboration (WMHTAC). DPHE Report No. 37. 2002.
55. Musat M., et al., Acromegaly – International Consensus and Particularities of Therapy in Romania, *FARMACIA*, 600 2008, Vol.LVI, 6
56. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol.* 2005 Mar;152(3):379-87.
57. Ronchi C, Eпамinonda P, Cappiello V, Beck-Peccoz P, Arosio M. Effects of two different somatostatin analogs on glucose tolerance in acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(6):502-507.
58. Ronchi CL, Italian Multicenter Autogel Study Group in Acromegaly. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):512-9. Epub 2007 Jun 7.



59. Ronchi CL, Rizzo E, Lania AG, Pivonello R, Grottoli S, Colao A, Ghigo E, Spada A, Arosio M, Beck-Peccoz P. Preliminary data on biochemical remission of acromegaly after somatostatin analogs withdrawal. *Eur. J. Endocrinol* 2008;158(1):19-25.
60. Rowles SV, Prieto L, Badia X, Shalet SM, Webb SM, Trainer PJ. Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3337-3341.
61. Roze S, Kurth. 2011. Injection of long-acting somatostatin analogs: A cost consequence analysis in France, Germany, the United Kingdom and the United States. *Value in Health*, Conference (var.pagings): A164.
62. Salinas Escudero G., Idrovo J., Rivas R. and Zapata L. Economic evaluation of long term somatostatin analogs in the treatment of acromegaly in Mexico: Monotherapy vs sequential therapy. *Value in Health* 2009 12:7 (A506).
63. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne, Medycyna Praktyczna*, 2005 tom 1 str. 1083-1086
64. Turner H. E., et al., Differing effects on gall-bladder motility of lanreotide SR and octreotide LAR for treatment of acromegaly, *European Journal of Endocrinology* (1999) **141** 590–594
65. Valentim J, Passos V, Mataveli F, Calabró A. Cost-effectiveness analysis of somato-statin analogues in the treatment of acromegaly in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(9):1452-60.
66. van Thiel. 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
67. Vasilev V., et al., Management of acromegaly, *F1000 Medicine Reports* 2010, 2:54 (doi:10.3410/M2-54)
68. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf.* 1996;14(4):228-38.
69. Yetkin DO, Boysan SN, Tiryakioglu O, Yalin AS, Kadioglu P. Forty month follow-up of persistently and difficultly controlled acromegalic patients treated with depot long acting somatostatin analog octreotide. *Endocr J* 2007; 54(3):459-464.
70. Zgliczyński W., Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu akromegalii, *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 2/2008, s. 64-68
71. Zieliński G, Podgórski JK, Warczyńska A, Koziarski A. Skuteczność leczenia gruczolaków przysadki mózgowej przebiegających z objawami akromegalii. *Endokrynol Pol* 2004;1(55): 4-11.
72. Zieliński G., et al., Ciężkie powikłania sercowo-naczyniowe w przebiegu guza przysadki powodującego akromegalię. Propozycja równoczesnego wielospecjalistycznego leczenia. Opis przypadku. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2006; 40, 4: 354–360

## 8. Załączniki

- AW-1. Sandostatin<sup>®</sup> i Sandostatin LAR<sup>®</sup> (oktreotyd) w leczeniu akromegalii. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. Kraków 2011
- AW-2. Sandostatin<sup>®</sup> i Sandostatin LAR<sup>®</sup> (oktreotyd) w leczeniu akromegalii. Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia
- AW-3. Model przekazany przez podmiot odpowiedzialny Sandostatin (Akromegalia) - model v\_1.0.trex
- AW-4. Ocena formalna zgodności z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych
- AW-5. Strategia wyszukiwania
- AW-6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin Lar<sup>®</sup>
- AW-7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline Autogel<sup>®</sup>
- AW-8. Korespondencja
- AW-9. Finansowanie ze środków publicznych
- AW-10. Refundacja Sandostatin Lar<sup>®</sup> i Sandostatin<sup>®</sup> w innych krajach
- AW-11. Opinia ekspercka ██████████
- AW-12. Opinia ekspercka ██████████
- AW-13. Rekomendacja kliniczna PTE – Polska 2007
- AW-14. Rekomendacja kliniczna AACE – USA 2004, 2011
- AW-15. Rekomendacja kliniczna ACG – międzynarodowa 2010, 2009
- AW-16. Rekomendacja kliniczna międzynarodowa – Ameryka Południowa 2009
- AW-17. Rekomendacja kliniczna – Turcja 2010
- AW-18. Rekomendacja kliniczna panel ekspertów – USA 2009
- AW-19. Rekomendacja kliniczna AP – Australia 2009
- AW-20. Rekomendacja kliniczna FPC, FES – Francja 2009
- AW-21. Rekomendacja kliniczna CADTH – Kanada 2008
- AW-22. Rekomendacja kliniczna panel ekspertów – Rumunia 2008
- AW-23. Rekomendacja kliniczna MTRAC – UK 1998
- AW-24. Rekomendacja finansowa PHARMAC – Nowa Zelandia 2010
- AW-25. Rekomendacja finansowa HAS – Francja 2006, 2001
- AW-26. Rekomendacja finansowa PBAC – Australia 1999, 2007
- AW-27. Rekomendacja finansowa DHA – Australia 2010
- AW-28. Freda 2005
- AW-29. Malmed 2005
- AW-30. Ezzat 1992
- AW-31. Fredstorp 1990
- AW-32. Hansen 1994
- AW-33. Amato 2002
- AW-34. Chanson 2000
- AW-35. Andries 2008
- AW-36. Metodyka włączonych badań obserwacyjnych

## 9. Spis tabel

- Tab. 1 Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów
- Tab. 2. Objawy występujące u osób z akromegalią.
- Tab. 3. Charakterystyka świadczenia alternatywnego.
- Tab. 4. Charakterystyka interwencji i komparatora.
- Tab. 5. Charakterystyka interwencji
- Tab. 6. Wskazania, w których stosowanie produktu leczniczego Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> jest akceptowalne kliniczne wg ekspertów klinicznych.
- Tab. 7. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w akromegalii wg ekspertów klinicznych.
- Tab. 8. Interwencje, które mogą zastąpić produkt leczniczy Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> (oktreotydy) w leczeniu pacjentów z akromegalią wg ekspertów klinicznych.
- Tab. 9. Najtańsze interwencje stosowane w akromegalii wg ekspertów klinicznych.
- Tab. 10. Najskuteczniejsze interwencje stosowane w akromegalii wg ekspertów klinicznych.
- Tab. 11. Interwencje rekomendowane w wytycznych klinicznych do stosowania w akromegalii wg ekspertów klinicznych.
- Tab. 12. Stanowiska/uchwały Rady Konsultacyjnej AOTM i rekomendacje Prezesa AOTM – akromegalia.
- Tab. 13. Odnalezione rekomendacje do stosowania produktu leczniczego Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> (oktreotydy) w leczeniu pacjentów z akromegalią.
- Tab. 14 Finansowanie produktów leczniczych Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup>, Somatulina Autogel<sup>®</sup> w ramach listy leków refundowanych we wskazaniu: akromegalia.
- Tab. 15. Dane liczbowe dotyczące analogów somatostatyny finansowanych ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z akromegalią.
- Tab. 16. Informacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> (oktreotydy) w innych krajach.
- Tab. 17. Metodologia analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.
- Tab. 18. Metodologia przeglądów systematycznych uwzględnionych w AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.
- Tab. 19. Metodologia badań pierwotnych uwzględnionych w AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny dla porównania oktreotydy vs placebo.
- Tab. 20 Metodologia badań pierwotnych uwzględnionych w AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny dla porównania oktreotydy długo działającej (OCT LAR) vs lanreotydy o dowolnym uwalnianiu (LAN PR).
- Tab. 21 Metodologia badań pierwotnych uwzględnionych w AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny dla porównania oktreotydy długo działającej (OCT LAR) vs lanreotydy długo działającej (LAN Agt).
- Tab. 22 Wyniki dotyczące zmiany stężenia GH i IGF-1 w badaniach pierwotnych z AEK (OCT vs PLC).
- Tab. 23. Odsetki pacjentów z normalizacją stężenia IGF-1, ze zmniejszeniem stężenia IGF-1 > 20% a także ze zmniejszeniem GH > 50% (OCT vs PLC)
- Tab. 24 Zmiany objętości stopy, obwodu palca oraz zmiany masy ciała (OCT vs PLC)
- Tab. 25 Wyniki dotyczące zmiany stężenia GH i IGF-1 w badaniach pierwotnych z AEK (OCT Lar vs LAN PR).
- Tab. 26. Odsetek chorych z normalizacją stężenia IGF-1 porównanie OCT LAR vs LAN PR
- Tab. 27. Odsetek pacjentów uzyskujących stężenie GH < 5 mU/l (OCT LAR vs LAN PR)
- Tab. 28 Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy i GH porównanie OCT LAR vs LAN Agt
- Tab. 29. Odsetek chorych z normalizacją stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) porównanie OCT LAR vs LAN Agt
- Tab. 30. Odsetek chorych uzyskujących określone stężenie hormonu wzrostu (GH) porównanie OCT LAR vs LAN Agt
- Tab. 31 Zestawienie działań niepożądanych OCT vs PLC
- Tab. 32 Działania niepożądane porównanie OCT LAR vs LAN Agt
- Tab. 33 Działania niepożądane występujące po podaniu produktu Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> - ChPL.
- Tab. 34. Metodyka analizy ekonomicznej producenta i odnalezionych analiz ekonomicznych.
- Tab. 35 Zestawienie kosztów – konsekwencji: średnie wartości efektów zdrowotnych oraz średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z akromegalią [wg Tab. 54 i 55 z AE]
- Tab. 36. Wyniki analizy CEA i CUA [wg Tab. 57 i 58 z AE]
- Tab. 37 Wyniki analizy kosztów-efektywności Moore 2002
- Tab. 38. Udziały rynkowe analogów somatostatyny – wariant podstawowy
- Tab. 39. Zestawienia wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia
- Tab. 40. Zmiany inkrementalne przedstawionych scenariuszy względem scenariusza podstawowego
- Tab. 41. Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> (oktreotydy) w leczeniu pacjentów z akromegalią.

---

Tab. 42. Argumenty przeciwko finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> (oktreotyd) w leczeniu pacjentów z akromegalią.

Tab. 43 Stanowisko własne eksperta w kwestii finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> (oktreotyd) w leczeniu pacjentów z akromegalią.