



**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
leku Somatuline Autogel we wskazaniu:
Leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-
trzustkowych nieznanego pochodzenia
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4352.2.2016

Data ukończenia: 04.03.2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Ipsen Pharma).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ipsen Pharma o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ipsen Pharma

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
dpw	duże pole widzenia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	15
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	22
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	24
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	26
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	29

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	29
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	29
4.3.	Komentarz Agencji	31
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	33
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	33
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	33
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	35
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	36
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	36
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	37
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	37
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	38
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	38
5.4.	Komentarz Agencji	38
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	40
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	40
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	40
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	46
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	48
6.4.	Komentarz Agencji	48
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	50
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	51
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	52
10.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	53
10.1.	Opinie ekspertów klinicznych	53
11.	Kluczowe informacje i wnioski	55
12.	Źródła.....	57
13.	Załączniki.....	59

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.01.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.143.2016.KWA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094416
 - Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094515
 - Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094614
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Somatuline Autogel 60 mg:
 - Somatuline Autogel 90 mg:
 - Somatuline Autogel 120 mg:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
-

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Pharma
65 Quai Georges Gorse
92 100 Boulogne Billancourt
Francja

Wnioskodawca

Ipsen Pharma
65 Quai Georges Gorse
92 100 Boulogne Billancourt
Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.01.2016 r., znak PLR.4600.143.2016.KWA (data wpływu do AOTMiT 18.01.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094416
- Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094515
- Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094614

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza efektywności klinicznej dla leku Somatuline Autogel stosowanego w leczeniu guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia, ██████████, Warszawa, 2015
- Analiza minimalizacji kosztów dla leku Somatuline Autogel stosowanego w leczeniu guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia, ██████████, Warszawa, 2015
- Analiza wpływu na budżet dla leku Somatuline Autogel stosowanego w leczeniu guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia, ██████████, Warszawa, 2015

W ocenie analityków Agencji dostarczone wraz z wnioskiem refundacyjnym analizy HTA spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 ampulko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094416 Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 ampulko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094515 Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 ampulko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094614
Kod ATC	H01CB03
Substancja czynna	lanreotyd
Wnioskowane wskazanie	Leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia – lek stosowany w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
Dawkowanie	Zalecana dawka to jedno wstrzyknięcie produktu Somatuline Autogel 120 mg co 28 dni. Leczenie produktem Somatuline Autogel 120 mg należy prowadzić tak długo, jak jest to konieczne w celu kontroli guza.
Droga podania	Produkt Somatuline Autogel należy wstrzykiwać głęboko podskórną w górny zewnętrzny kwadrant pośládka.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Podobnie jak somatostatyna, lanreotyd jest inhibitorem różnych funkcji endokrynych, neuroendokrynych, egzokrynych i parakrynych. Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów somatostatyny (SSTR) 2 i 5, oraz obniżone powinowactwo do ludzkich receptorów SSTR 1, 3 i 4. Uważa się, że działanie produktu na receptory SSTR 2 i 5 jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za zahamowanie wydzielania GH. Lanreotyd wykazuje wyższą aktywność niż naturalna somatostatyna oraz cechuje się dłuższym czasem działania.</p> <p>Lanreotyd, podobnie jak somatostatyna, wykazuje ogólne działanie hamujące czynność zewnątrzwydzielniczą. Hamuje podstawowe wydzielanie motyliny, GIP (żołądkowego peptydu hamującego) oraz polipeptydu trzustkowego, natomiast nie ma istotnego wpływu na wydzielanie sekretyny i gastryny na czczo. Lanreotyd zmniejsza także stężenie chromograniny A w osoczu i 5-HIAA (kwas 5-hydroksyindolooctowy) w moczu u pacjentów z guzami GEP-NET i podwyższonym stężeniem tych markerów nowotworowych.</p> <p>Lanreotyd wyraźnie hamuje poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy krezkowej górnej i żyły wrotnej. Lanreotyd znacznie obniża stymulowane prostaglandyną E1 wydzielanie wody, sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego. Lanreotyd obniża stężenie prolaktyny u przewlekle leczonych pacjentów chorych na akromegalię.</p>

Źródło: ChPL Somatuline Autogel (data aktualizacji 27.02.2015 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	29.04.2004 r. (EMA)
---	---------------------

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Somatuline Autogel jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> w długotrwałym leczeniu chorych na akromegalię, gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) pozostają nieprawidłowe po operacji i (lub) radioterapii oraz u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i (lub) zastosowanie radioterapii. Celem postępowania terapeutycznego w akromegalii jest obniżenie stężeń GH i IGF-1, i o ile jest to możliwe, doprowadzenie ich do wartości prawidłowych. w leczeniu objawów związanych z akromegalią. w leczeniu guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami. w leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi.
Status leku sierocego	Nie we wnioskowanym wskazaniu
Warunki dopuszczenia do obrotu	n.d.

Źródło: ChPL Somatuline Autogel (data aktualizacji 27.02.2015 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W niniejszej AWA wnioskowana technologia lekowa jest analizowana we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia. Produkt leczniczy Somatuline Autogel był wcześniej przedmiotem oceny w AOTM/AOTMiT, we wskazaniu: leczenie akromegalii.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Uchwała nr 45/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.	<p>„Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych lanreotydu (Somatuline Autogel) w leczeniu akromegalii i gigantyzmu.”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„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>
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 95/2011 z dnia 7 listopada 2011 r.	<p>„Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego «Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel)».”</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„Z uwagi na popartą dowodami naukowymi oraz opiniami ekspertów skuteczność lanreotydu (Somatuline Autogel) we wskazaniu «akromegalia» Rada uznała za uzasadnione dalsze finansowanie leczenia tym preparatem ze środków publicznych. Rada podtrzymuje tym samym stanowisko z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania lanreotydu w leczeniu akromegalii u dorosłych.”</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 80/2011 z dnia 7 listopada 2011 r.	<p>„Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej «Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel)».”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego stanu finansowania ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej «leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotidum (Somatuline Autogel®)».</p> <p>Wyniki zaprezentowanych dowodów naukowych (pomimo zidentyfikowania pewnych uchybień w metodologii) jednoznacznie potwierdzają skuteczność lanreotydu w leczeniu akromegalii. Wykazano, że lanreotyd Autogel jest lekiem o podobnej efektywności i bezpieczeństwie jak oktreotyd Lar.</p> <p>Utrzymanie finansowania lanreotydu w schorzeniu rzadkim, jakim jest akromegalia na dotychczasowych zasadach pozwoli uniknąć konsekwencji klinicznych występowania i leczenia powikłań akromegalii oraz skutecznie wpłynie na wydłużenie życia pacjentów i poprawi jego jakość .”</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Somatuline Autogel (lanreotyd) 60 mg	zł
	Somatuline Autogel (lanreotyd) 90 mg	zł
	Somatuline Autogel (lanreotyd) 120 mg	zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym	
Poziom odpłatności	Bezpłatnie	
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1026.0, analogi somatostatyny	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka		

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	n.d.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Treść wnioskowanego wskazania „Leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia” jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

Wnioskowana technologia lekowa ma być stosowana w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym: w guzach neuroendokrynych. Powyższa kategoria dostępności refundacyjnej warunkuje poziom odpłatności, bowiem w świetle zapisów Ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w ramach chemioterapii określony jest jako: lek wydawany bezpłatnie [Dz. U. z 2015 r., poz. 345]. Zgodnie z informacjami zawartymi w niniejszym wniosku refundacyjnym lek Somatuline Autogel ma być refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej: 1026.0, analogi somatostatyny. Uzasadnienie powyższej decyzji zostało opisane w rozdz. 6.1.1.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Nowotwory neuroendokrynne (ang. *neuroendocrine neoplasms* – NEN, stosowane zamiennie z ang. *neuroendocrine tumors* – NET) stanowią heterogenną grupę nowotworów rozwijających się z systemu endokrynnego (wewnątrzwydzielniczego). Są to guzy o różnym stopniu złośliwości (G1, G2, G3) mające charakterystyczną cechę polegającą na ekspresji neuroendokrynnych markerów w komórkach tych nowotworów. Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors* – GEP-NEN) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki [Szczeklik 2015; Krzakowski, Warzocha, 2013].

Klasyfikacja

Obecnie obowiązującą klasyfikacją nowotworów neuroendokrynnych jest klasyfikacja WHO z 2010 r. [Krzakowski, 2015].

Tabela 6. Klasyfikacja NEN wg WHO z 2010 r.

Klasyfikacja nowotworów neuroendokrynnych oraz stopień zróżnicowania	Stopień histologicznej dojrzałości guzów neuroendokrynnych	Aktywność mitotyczna/ liczba figur podziału/ 10 dpw	Indeks proliferacyjny Ki-67
NET G1 – nowotwór neuroendokrynnny G1 o wysokim stopniu zróżnicowania	G1 – wysoko dojrzałe, o niskiej złośliwości	< 2	≤ 2
NET G2 – nowotwór neuroendokrynnny G2 o średnim stopniu zróżnicowania	G2 – średnio dojrzałe, o średniej złośliwości	2 – 20	3 – 20
NEC (ang. <i>neuroendocrine carcinoma</i>) – rak neuroendokrynnny, typ wielko- lub drobnokomórkowy	G3 – nisko dojrzałe, o wysokiej złośliwości	> 20	> 20
MANEC (ang. <i>mixed adenoneuro-endocrine carcinoma</i>) – mieszany rak gruczołowo-neuroendokrynnny		n.d.	
Zmiany hiperplastyczne i przednowotworowe (ang. <i>hyperplastic and preneoplastic lesions</i>)		n.d.	

Epidemiologia

Wg danych SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology and End Results*) – program ustanowiony przez *National Institutes of Health* – roczną zapadalność na nowotwory neuroendokrynne szacuje się na 30/1 000 000 osób. Około 70% tych nowotworów to guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP-NET). Stanowią one 2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. Rozpowszechnienie guzów GEP-NET G1 i G2 szacuje się na 25/1 000 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory klinicznie oceniane jako złośliwe. [Zgliczyński, 2011; Szczeklik 2015].

Rokowanie

Odsetek przeżyć 5-letnich wśród pacjentów z NET G1-G2 zlokalizowanym w obrębie jelita cienkiego lub trzustki wynosi odpowiednio 54% i 27% [Pavel, 2012]. Nowotwory neuroendokrynne mogą dawać przerzuty drogą krwi i chłonki do wątroby, kości, węzłów chłonnych. Przerzuty do kości i wątroby są najczęstszą przyczyną zgonu chorych na GEP-NET – przeżycie 5-letnie nie przekracza 50% [Zgliczyński, 2011]. Przebieg choroby jest zależny od lokalizacji i typu guza, dlatego też guzy GEP-NET istotnie różnią się rokowaniem. Odsetek 5-letniego przeżycia mieści się w zakresie 15 – 95% [Kolasieńska-Ćwikła, 2012].

Diagnostyka

Rozpoznanie GEP-NET odbywa się na podstawie objawów klinicznych, badań biochemicznych i obrazowych. Wymagane jest potwierdzenie rozpoznania w badaniu histopatologicznym.

Tabela 7. Podstawowe badania w diagnostyce nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego [Krzakowski, Warzocha, 2013; Zgliczyński, 2011]


Diagnostyka	Rodzaj badania	Opis badania
Diagnostyka biochemiczna	Oznaczenie stężenia CgA (chromogranina A)	Czuły, lecz nieswoisty marker w diagnostyce NEN Wysoki poziom chromograniny A występuje w większości NEN
	Oznaczenie poziomu wydzielania serotoniny	Badanie pomocne przy diagnostyce zespołu rakowiaka
	Oznaczenie wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w dobowej zbiorce moczu	Badanie jest najbardziej użyteczne we wstępnej diagnostyce rakowiaka.
	Oznaczenie stężenia gastryny oraz pH soku żołądkowego	Swoisty marker w diagnostyce <i>gastrinoma</i>
	Oznaczenie stężenia insuliny/glukozy, proinsuliny oraz peptydu C	Swoisty marker w diagnostyce <i>insulinoma</i>
	Oznaczenie stężenia glukagonu	Swoisty marker w diagnostyce <i>glucagonoma</i>
Diagnostyka obrazowa	Ultrasonografia (USG) – badanie przezbrzuszne	Podstawowe badanie diagnostyczne. Czulość badania w diagnostyce GEP-NEN wynosi 20-86%
	Ultrasonografia endoskopowa (EUS)	Badanie zalecane w diagnostyce NEN trzustki oraz w podejrzeniu guzów wywodzących się z końcowego odcinka jelita grubego.
	Tomografia komputerowa (TK)	Standardowe badanie w diagnostyce lokalizacyjnej i ocenie stopnia zaawansowania GEP-NEN. Stosowane także w rozpoznaniu zmian przerzutowych.
	Rezonans magnetyczny (MR)	Badanie o podobnej czulości do TK w rozpoznawaniu ogniska pierwotnego i oceny stopnia zaawansowania.
	Scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS)	Podstawowe badanie czynnościowe w diagnostyce GEP-NEN o bardzo dużej czulości i swoistości, odpowiednio 90% oraz 80%. Ograniczeniem badania jest brak możliwości precyzyjnej lokalizacji zmiany.
	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	Badanie wykorzystywane w diagnostyce niskozróżnicowanych raków neuroendokrynych

Leczenie

Zalecane metody leczenia przedstawiono w rozdz. 3.4.1

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej - oszacowania ekspertów klinicznych

Ekspert	Oszacowania populacji wnioskowanej
	<p><i>Pacjenci z nowotworami o nieznanym ognisku pierwotnym stanowią około 15% całej grupy chorych z tym nowotworem.</i></p> <p><i>Okolo czterdziestu chorych z nowotworami neuroendokrynnymi bylo leczonych lanreotydem w roku 2015 w Zakladzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Instytutu Onkologii w Gliwicach. Chorzy otrzymywali lek bezplatnie, w ramach refundacji NFZ. W porownaniu z rokiem 2013 jest to 44% wzrost liczby pacjentow. Mozna zalozyć, że ta liczba odnosi się do Polski południowej, a w całym kraju jest dwukrotnie wyższa.</i></p> <p><i>Wg eksperta, biorąc pod uwagę tendencję wzrostową związaną z większą wykrywalnością grupy nowotworów neuroendokrynnych, w roku bieżącym liczba chorych leczonych lanreotydem powinna wzrosnąć do sześćdziesięciu.</i></p>

W toku prac nad niniejszą AWA, do dnia zakończenia prac, nie otrzymano danych od NFZ.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- www.ptok.pl
- www.puo.pl
- www.esmo.org
- www.enets.org
- www.nanets.net
- www.nccn.org
- www.oeci-eeig.org
- www.eortc.org
- www.cancer.gov
- www.asco.org

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.02.2016 r. Wytyczne praktyki klinicznej jako zalecaną metodę leczenia farmakologicznego w wnioskowanym wskazaniu wskazują analogi SST: oktreotyd i lanreotyd. Odgrywają one podstawową rolę w leczeniu hormonalnie czynnych guzów GEP-NET. Oprócz powyższych technologii lekowych stosuje się również: interferon α (INF α), chemioterapię, terapię radioizotopową lub leki celowane. Terapię INF α stosuje się w przypadku zaawansowanych postaci guzów GEP. Jest to lek drugiego rzutu. Chemioterapia jest wykorzystywana jedynie w przypadkach zaawansowanej postaci choroby, szczególnie w nisko zróżnicowanych guzach trzustki, gdyż większość GEP-NET słabo na nią reaguje. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013 (Polska)	<p>„Leczenie NEN zależy od ryzyka złośliwości (stopień zróżnicowania), zaawansowania (możliwe jest wykluczenie zmian przerzutowych przez adekwatne metody diagnostyki lokalizacyjnej), objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób (...)</p> <p>Podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NEN odgrywają analogi SST, które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję. Analogi SST — oktreotyd i lanreotyd — są zmodyfikowanymi cząsteczkami naturalnej SST i wykazują większą odporność na degradację enzymatyczną oraz dłuższy okres półtrwania. Natywna SST ma duże powinowactwo do wszystkich podtypów receptorów, natomiast analogi wykazują największe powinowactwo do podtypów 2 i 5 (mniejsze — do podtypu 3). Wskazania do leczenia analogami SST obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> — opanowanie objawów NEN czynnych hormonalnie; — eliminowanie ryzyka wystąpienia przelomu rakowiaka w okresie okołoperacyjnym u chorych z guzami hormonalnie czynnymi; — leczenie chorych z progresją choroby (w tym z obecnością przerzutów, nawet bez objawów klinicznych) (...) <p>Poprawa w zakresie opanowania objawów klinicznych po zastosowaniu analogów SST dotyczy 30–85% chorych, zmniejszenie stężeń markerów guza można uzyskać w około 50% przypadków, natomiast regresję guza lub stabilizację zmian jedynie, odpowiednio, u 5% i 40–80% chorych. (...) Na podstawie wyników tego badania [PROMID] można stwierdzić, że oktreotyd LAR jest leczeniem pierwszego rzutu w tej grupie chorych oraz stanowi potencjalną metodę terapii pacjentów po przebyciu leczenia operacyjnego lub radioizotopowym. Skuteczność (najczęściej stosowanych) lanreotydu i oktreotydu jest porównywalna. Leczenie analogami o długim i krótkim działaniu jest podobne w zakresie hamowania objawów i progresji nowotworu (analogi o krótkim działaniu są nadal stosowane w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów klinicznych, np. w przelomie rakowiaka). (...) Analogi SST są na ogół dobrze tolerowane, (...) W przypadku planowanego leczenia chirurgicznego i stosowania analogów SST o długim działaniu należy rozważyć wykonanie cholecystektomii (...)</p> <p>http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_00_pocztakowe_ksiazka.pdf</p> <p>http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_08_Nowotwory%20ukladu%20wewnatrzydzielniczego.pdf</p>
NANETS 2013 (USA)	<p>Guzy neuroendokrynne charakteryzują się niejednorodnością objawów klinicznych i różnym stopniem agresywności. W zakresie ich leczenia wymienia się obecnie dostępne analogi somatostatyny takie jak: oktreotyd i lanreotyd, które mogą być skuteczne w łagodzeniu objawów zespołu rakowiaka. Z czasem jednak wzrasta oporność na leczenie, co wiąże się z koniecznością zwiększania dawek i częstości podawania leku. W badaniu PROMID potwierdzono skuteczność przeciwnowotworową oktreotydu.</p> <p>https://www.nanets.net/sites/default/files/2013NANETSGuidelines_0.pdf</p>
ENETS 2012 (Europa)	<p>Leczenie analogami somatostatyny prowadzi do stabilizacji choroby u ok. 50-60% pacjentów z guzami neuroendokrynnymi. Skuteczność oktreotydu LAR została potwierdzona w badaniu PROMID. Na podstawie tych wyników zaleca się stosowanie analogów somatostatyny, szczególnie oktreotydu w leczeniu antyproliferacyjnym nowotworów NET G1 oraz do rozważenia w G2. W przypadku przerzutowego NEC G3, niezależnie od miejsca pochodzenia, leczenie analogami somatostatyny nie jest zalecane.</p> <p>www.enets.org/d.f.190.pdf</p>
ESMO 2012	<p>Zastosowanie analogów somatostatyny jest standardem w terapii (I linia) w czynnym NET dowolnej wielkości. W leczeniu można również rozważyć zastosowanie interferonu alfa, lecz jest to lek o niekorzystnym profilu bezpieczeństwa. W badaniu PROMID potwierdzono skuteczność oktreotydu LAR, który zaleca się w szczególności w leczeniu antyproliferacyjnym czynnych lub nieczynnych guzów jelita cienkiego. Analogi somatostatyny są zalecane jako I linia leczenia w chorobie postępującej zarówno w NET G1 jak i G2. Natomiast w przerzutowym NEC G3, niezależnie od miejsca pochodzenia, leczenie analogami somatostatyny nie jest zalecane.</p> <p>https://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii124.full.pdf</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszą AWA uwzględniono 2 stanowiska eksperckie, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	[REDACTED]
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Trudno uznać inne metody leczenia (chirurgiczne, radioizotopowe, chemioterapię) za technologie alternatywne w podanym wskazaniu. Są to raczej kolejne etapy, czy też uzupełniające się technologie. Za alternatywne można uznać jedynie zastosowanie oktreotydu (preparat Sandostatin LAR, lek podawany w głębokich wstrzyknięciach domięśniowych co 4 tygodnie) lub interferonu alfa, którego profil bezpieczeństwa i skuteczność są jednak gorsze.	W leczeniu nowotworów neuroendokrynnych postępowaniem z wyboru jest operacja. Rozsiew choroby nowotworowej z nieznanego ogniska może przebiegać pod postacią przerzutów węzłowych lub przerzutów do wątroby, rzadziej do innych narządów miękkich. W tym wypadku postępowanie operacyjne może być użyteczne przy pojedynczych zmianach węzłowych. Natomiast w wypadku pojedynczych przerzutów do wątroby stosowane są zarówno operacje jak i techniki ablacyjne. Leczenie farmakologiczne obejmuje bioterapię analogami somatostatyny, rzadziej interferonem. Bioterapię analogami ma udowodnione działanie antyproliferacyjne, hamuje również funkcje czynnych hormonalnie nowotworów. Szczególnie skuteczna jest w kontroli objawów zespołu rakowiaka. Chemioterapia zarezerwowana jest dla nowotworów szybko progresujących o stopniu zróżnicowania histologicznego G2 i raków G3. Ponieważ terapia celowana sutentem i everolimussem jest refundowana przez NFZ tylko dla nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u pacjentów objętych wskazaniem podanym na początku formularza nie może być zastosowana. Leczenie izotopowe gorącymi analogami somatostatyny jest stosowane pod warunkiem dobrej ekspresji receptorów dla somatostatyny we wszystkich ogniskach choroby nowotworowej G1.
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię	Nie ma takich technologii.	Sądzę, iż można będzie wyeliminować okres aktywnej obserwacji. Przemawia za tym udowodniony efekt antyproliferacyjny leku i dobra tolerancja leczenia. Podobnie bioterapię interferonem już obecnie rzadko stosowana ze względu na poważne skutki uboczne terapii i małą skuteczność, może być w pełni zastąpiona bioterapią analogami somatostatyny. Leczenie operacyjne pozostanie nadal leczeniem z wyboru. Natomiast terapia izotopowa jest kontynuacją bioterapii analogami somatostatyny w wypadku progresji choroby nowotworowej o stopniu zróżnicowania histologicznego G1 i G2. Dla raków neuroendokrynnych zarezerwowana jest w tych sytuacjach chemioterapia.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Sandostatin LAR (lek refundowany).	W podanej we wskazaniu grupie chorych jest ograniczona liczba terapii, najtańszą wydaje się być aktywna obserwacja. Zależy to oczywiście od cen stosowanych procedur diagnostycznych; istotna bowiem jest różnica pomiędzy badaniem USG a PET/CT Ga-68. Tanią terapią jest również chemioterapia z użyciem etopozydu i cisplatyny, jednak jest ona skuteczna tylko w rakach neuroendokrynnych i nowotworach o stopniu zróżnicowania histologicznego G2 ze wskaźnikiem proliferacji komórkowej przynajmniej 10 – 15%.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	[REDAKTOWANE]
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Najskuteczniejszą technologią w podanym wskazaniu jest zastosowanie analogów somatostatyny (do których należy opiniowany lanreotyd). Są one skuteczne w terapii guzów neuroendokrynnych z uwagi na ich działanie hamujące sekrecję hormonów, które zostało dobrze poznane i opisane jest we wszystkich aktualnych podręcznikach poruszających to zagadnienie. Niedawno udowodnione działanie antyproliferacyjne również jest opisywane w niektórych najbardziej aktualnych podręcznikach oraz wyraźnie podkreślone w aktualnych zaleceniach Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, dotyczących postępowania w guzach neuroendokrynnych.	<p>Rekomendowane i aktualnie najskuteczniejsze terapie dla przerzutowych nowotworów neuroendokrynnych o nieznanym ognisku pierwotnym są dostosowane do stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu. Stopień zaawansowania wynika z rozsiewu choroby nowotworowej a lokalizacja pierwotna nie jest znana. Ważnym elementem różnicującym terapie jest w tej analizie czynność hormonalna nowotworu.</p> <p>Dla nowotworów o stopniu zróżnicowania G1 i G2 rekomendowana jest bioterapia analogami somatostatyny, a przy dalszej progresji choroby nowotworowej leczenie izotopowe gorącymi analogami.</p> <p>Dla nowotworów o zróżnicowaniu G3 rekomendowana jest chemioterapia w oparciu o etopozyd z cisplatiną.</p> <p>Dla nowotworów czynnych hormonalnie G1 i G2, rzadziej G3, rekomendowana jest bioterapia analogami somatostatyny.</p>
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Zastosowanie analogów somatostatyny jest technologią rekomendowaną w aktualnych wytycznych.	j.w.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 2016.27), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- Oktreotyd, lek wydawany bezpłatnie.

Poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dot. cen dla komparatora przyjętego w ramach niniejszej AWA, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2016.27).

Tabela 11. Produkt leczniczy refundowany we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Oktreotyd							
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459513	5 241,24	5 503,30	5 503,30	bezpłatny	0 zł
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459612	3 736,80	3 923,64	3 668,87	bezpłatny	0 zł
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	2 160,00	2 268,00	1 834,43	bezpłatny	0 zł

W toku prac nad niniejszą AWA nie otrzymano danych od NFZ.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Oktreotyd	<p>„Zgodnie z wytycznymi, w zakresie leczenia farmakologicznego guzów neuroendokrynnych GEP wykorzystywane są następujące metody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi somatostatyny, • interferon α (INFα), • chemioterapia, • terapia radioizotopowa, • inne terapie (ewerolimus, sunitynib). <p>Analogi somatostatyny stosuje się jako I linię leczenia. Oprócz wnioskowanego lanreotydu (...) w terapii guzów GEP-NET stosuje się również oktreotyd. Zgodnie z ChPL, oktreotyd jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu (...).</p> <p>Na podstawie informacji przedstawionych w wytycznych klinicznych, interferon α zalecany jest jako II linia leczenia, ze względu na mniej korzystnym profil bezpieczeństwa w porównaniu z analogami somatostatyny. Zgodnie z ChPL, jedynie interferon alfa-2b (IntronA, refundowany w Polsce) jest zarejestrowany we wskazaniu związanym z guzami NET (leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z zespołem rakowiaka (...)).</p> <p>Według wytycznych klinicznych, chemioterapia jest wykorzystywana przede wszystkim w przypadkach zaawansowanej postaci choroby (G3), szczególnie w nisko zróżnicowanych guzach trzustki (w przypadku guzów G1/G2, wyjątek może stanowić bardzo zaawansowane stadium choroby). Niniejsza analiza dotyczy guzów GEP-NET, wysoko bądź pośrednio zróżnicowanych (G1/G2), z tego względu chemioterapia nie może stanowić technologii opcjonalnej dla wnioskowanego lanreotydu (...).</p> <p>Terapia radioizotopowa, stanowi bardziej radykalną formę leczenia, której głównym celem jest zmniejszenie wielkości guza. Natomiast celem terapii analogami somatostatyny poza zmniejszeniem wielkości guza jest również łagodzenie objawów. Terapia radioizotopowa ma charakter jednorazowy, podczas gdy terapię analogami somatostatyny jest przewlekłym leczeniem. Jednocześnie zastosowanie terapii radioizotopowej nie wyklucza zastosowania w przyszłości terapii analogami somatostatyny (...).</p> <p>Według wytycznych klinicznych w terapii guzów GEP-NET wykorzystuje się również ewerolimus i sunitynib. W Polsce obie te substancje są refundowane w ramach programu lekowego - Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki.”</p>	<p>W ocenie analityków Agencji wybór komparatora przez wnioskodawcę oraz uzasadnienie są prawidłowe. Wybrana alternatywna technologia lekowa stanowi aktualną praktykę kliniczną w świetle polskich i zagranicznych rekomendacji dotyczących postępowania terapeutycznego w danym wskazaniu. Ponadto wybrany komparator jest lekiem refundowanym, przez co spełnia wymogi określone § 4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.</p> <p>Interferon α, w związku z gorszym profilem bezpieczeństwa, jest stosowany po niepowodzeniu terapii analogami SST. Ewerolimus i sunitynib nie są refundowane w wnioskowanym wskazaniu.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i część guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita.	- pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku, - badania na zdrowych ochotnikach.	-
Interwencja	- lanreotyd (Somatuline Autogel), schemat zgodny z ChPL: 120 mg podawane co 28 dni.	- lanreotyd podawany w innej dawce niż zarejestrowana.	-
Komparatory	- oktreotyd (Sandostatin LAR), schemat zgodny z ChPL: 30 mg podawane co 28 dni, - placebo na użytek porównania pośredniego.	- oktreotyd podawany w innej dawce niż zarejestrowana.	-
Punkty końcowe	- dotyczące progresji: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression - free survival</i>, PFS), • udział pacjentów bez progresji, • czas do progresji, - dotyczące przeżywalności: <ul style="list-style-type: none"> • całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>, OS), - poziom markerów nowotworowych: <ul style="list-style-type: none"> • poziom chromograniny A, - ocena jakości życia: <ul style="list-style-type: none"> • kwestionariusz EORTC QLQ-C30, • kwestionariusz EORTC QLQ-GINET21. - w zakresie bezpieczeństwa leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • zdarzenia niepożądane według intensywności, • poważne zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. 	-	Kryteria selekcji uwzględniają zarówno kliniczne punkty końcowe jak i surogaty.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	- prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją.	-opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania, - badania pogładowe, - badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją, - badania retrospektywne, analizy post-hoc, - badania bez grupy kontrolnej (obserwacyjne), - abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.	-
Inne kryteria	publ kacje w języku angielskim	-	-

W odniesieniu do opracowań wtórnych kryterium włączenia obejmowało publikacje zawierające dane uzyskane w wyniku przeszukiwania, co najmniej jednej z baz danych: Medline lub EMBASE. Badania o niejasnej lub nieopisanym metodzie, a także dotyczące innej populacji niż wnioskowana były wykluczane z opracowania. Ponadto, tak jak w przypadku badań pierwotnych nie poddawano analizie doniesień konferencyjnych, dotyczących danych nieopublikowanych w pełnej publikacji.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w trzech głównych bazach informacji medycznej tj.: Pubmed (Medline), EMBASE oraz The Cochrane Library. Ponadto w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (HTA), przeglądów systematycznych oraz metaanaliz, przeszukano bazy danych: *Center for Reviews and Dissemination* oraz strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*). W procesie wyszukiwania korzystano także z: referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych oraz rejestrów badań klinicznych (w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>). W trakcie przeszukiwania nie zastosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Jako datę ostatniej aktualizacji wyszukiwania podano 24/26.11.2015 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dot. bezpośrednio jednostki chorobowej – neuroendocrine tumors oraz interwencji – lanreotide, somatuline) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (zostało wykonane przez dwóch analityków). W procesie identyfikacji opracowań nie pominięto żadnej z istotnych baz danych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (m. in. Somatulina, lanreotyd, octreotide), oraz przedmiotowej jednostki chorobowej (m.in. *neuroendocrine tumor, neuroendocrine cancer, neuroendocrine carcinoma*). Przeszukiwania weryfikacyjne zostały przeprowadzone dnia 29.01.2016 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 1 dodatkową publikację (*Caplin 2016*) dotyczącą skuteczności lanreotydu w badaniu CLARINET. Została ona opublikowana po dacie złożenia wniosku.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 publikacje, które dotyczyły 2 badań RCT, w tym jedno badanie porównujące lanreotyd z placebo (CLARINET, publikacja *Caplin 2014*) oraz jedno badanie porównujące oktreotyd z placebo (PROMID, dwie publikacje: *Rinke 2009* i *Rinke 2010*).

W zakresie opracowań wtórnych włączono publikację Sideris 2012 dotyczącą zastosowania lanreotydu w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę dwóch badań, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii lanreotydem/oktreotydem względem placebo.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CLARINET (Caplin 2014)</p> <p>Źródło finansowania: Ipsen</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione wieloośrodkowe (48 ośrodków w Ameryce Płn., Europie i Indiach) w układzie równoległym <p><u>Czas leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 96 tyg. lub do wystąpienia progresji/śmierci <p><u>Porównywane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lanreotyd 120 mg raz na 28 dni we wstrzyknięciu głębokim podskórnym placebo (chlorek sodu) raz na 28 dni we wstrzyknięciu głębokim podskórnym pacjenci mogli otrzymać maksymalnie 24 podania leku/placebo <p><u>Hipoteza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Superiority 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Nowotwór neuroendokryny żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (w tym niewiadomego pochodzenia) Komórki nowotworowe średnio lub dobrze zróżnicowane Nowotwór mierzalny wg kryteriów RECIST Wartość Ki67 < 10% Guz pierwotny w trzustce, prajelicie środkowym, tylnym lub o nieznanym pochodzeniu Guz nieczynny hormonalnie (z wyjątkiem gastrinoma) Nowotwór lokalnie nieoperacyjny lub z przerzutami Obecność zmian skalsyfikowanych w somatostatynowej scyntygrafii receptorowej na >2 Ocena sprawności < 2 w skali WHO <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=204 Grupa otrzymująca lanreotyd : n=101 Grupa otrzymująca placebo: n=103</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji (PFS) – progresja wg kryteriów RECIST Zgon – z dowolnej przyczyny w ciągu 96 tygodni od pierwszego podania leku <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Udział pacjentów bez progresji w 48 i 96 tygodniu Czas do progresji Całkowite przeżycie (OS) – czas od randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny Ocena jakości życia (EORTC QLQ-C30) Poziom chromograniny A Profil farmakokinetyczny Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PROMID (<i>Rinke 2009, Rinke 2010</i>)</p> <p>Źródło finansowania: Novartis</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie wieloośrodkowe (18 ośrodków w Niemczech) w układzie równoległym <p><u>Czas leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 18 miesięcy = analiza pośrednia zaplanowana po 64 zdarzeniach progresji choroby <p><u>Porównywane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> oktreotyd LAR 30 mg raz na 28 dni podawany domięśniowo placebo raz na 28 dni podawany domięśniowo <p><u>Hipoteza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Superiority 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nowotwór neuroendokryny żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (w tym niewiadomego pochodzenia) Komórki nowotworowe dobrze zróżnicowane Nowotwór mierzalny przez CT lub MRI Guz pierwotny w trzustce, prąjelicie śródkiowym lub o nieznanym pochodzeniu Nowotwór lokalnie nieoperacyjny lub z przerzutami ocena w skali Karnofsky'ego >60% <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N=85 Grupa otrzymująca oktreotyd : n= 42 Grupa otrzymująca placebo: n= 43</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do progresji (TTP) – progresja wg kryteriów WHO zgon z powodu nowotworu <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowite przeżycie (OS)- czas od randomizacji do śmierci z powodu nowotworu Ocena jakości życia (EORTC QLQ-C30) Poziom chromograniny A (w zakresie odpowiedzi biochemicznej) Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia odpowiedź kliniczna, odpowiedź wg kryteriów WHO)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Dwa badania wyszczególnione w AKL wnioskodawcy dotyczące porównania lanreotydu/oktreotydu z placebo są badaniami RCT. Przeprowadzona ocena w skali Jadad wykazała wysoką jakość dowodów – przyznano po 5 pkt zarówno dla badania CLARINET, jak i badania PROMID, co wskazuje na niskie ryzyko występowania błędów systematycznego. W opinii analityków Agencji podana ocena jest prawidłowa, a wymienione badania charakteryzuje wysoka jakość w zakresie metodyki. Przedstawiono wyczerpujące opisy randomizacji oraz zaślepienia (przeprowadzone z odpowiednim zamaskowaniem podawanych preparatów). Podano również informacje odnoszące się do liczby pacjentów przerywających badanie, a analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem – ITT (ang. *intention-to-treat*). W badaniach testowano hipotezę *superiority*, co uznaje się za zasadne w przypadku porównywania interwencji z placebo.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca zidentyfikował następujące ograniczenia w zakresie jakości badań pierwotnych włączonych do analizy (AKL 6.4 s. 93)

- relatywnie mało liczna populacja pacjentów - 204 pacjentów, w tym 101 leczonych lanreotydem,
- konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego, które nie mogło zostać przeprowadzone przy użyciu metody Buchera, a jedynie poprzez tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych z porównań bezpośrednich lanreotydu/oktreotydu z placebo.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Wnioskodawca zidentyfikował następujące ograniczenia przedstawionej analizy klinicznej (AKL wnioskodawcy, rozdział 6.2):

- *Brak badań bezpośrednio porównujących lanreotyd z oktreotydem (badania typu head-to-head), a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego.*
- *(...)zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące zastosowania lanreotydu w analizowanym wskazaniu, przeprowadzonego na relatywnie mało licznej populacji (CLARINET-204 pacjentów)*
- *Brak wyników przedstawionych dla subpopulacji pacjentów z nieznanym pierwotnym umiejscowieniem guza:*
 - *jedynie w badaniu CLARINET wykonano analizę przeżycia wolnego od progresji w powyższej subpopulacji pacjentów, w badaniu PROMID wyniki uzyskane w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych odnosiły się do populacji ogólnej (bez wyróżnienia subgrup pacjentów, stratyfikowanych według umiejscowienia pierwotnego guza), z tego względu na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano wyniki uzyskane dla wszystkich pacjentów włączonych od badania CLARINET oraz do badania PROMID (w tym dla pacjentów z nieznanym, pierwotnym umiejscowieniem guza).*
 - *Heterogeniczność badanych populacji, do badania PROMID włączano pacjentów z guzami dobrze zróżnicowanym (G1), natomiast do badania CLARINET kwalifikowali się pacjenci zarówno z dobrze (G1) jak i średnio (G2) zróżnicowanymi guzami GEP-NET.*
 - *Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Buchera, ze względu na zbyt dużą heterogeniczność punktów końcowych ocenianych w badaniu CLARINET i w badaniu PROMID. Heterogeniczność punktów końcowych, związana była z:*
 - *odmiennymi definicjami porównywanych punktów końcowych:*
 - *w badaniu CLARINET progresja choroby była oceniana wg kryteriów RECIST 1.0, natomiast w badaniu PROMID wg kryteriów WHO,*
 - *w badaniu CLARINET zgon definiowany był jako śmierć z dowolnej przyczyny, natomiast w badaniu PROMID jako śmierć związana z nowotworem,*
 - *w zakresie markerów nowotworowych, w badaniu dotyczącym lanreotydu, oceniano redukcję poziomu chromograniny A $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, natomiast w badaniu dotyczącym oktreotydu, punkt końcowy związany z markerami nowotworowymi określony był mianem odpowiedzi biochemicznej i zdefiniowany jako normalizacja poziomu chromograniny A.*
 - *różnicami czasu trwania badań oraz różnicami punktów czasowych, w których dokonywano oceny wyników:*
 - *w badaniu CLARINET pierwszorzędowy punkt końcowy (PFS) oceniano w horyzoncie 96 tygodniu, w przybliżeniu 24 miesiące (założono, że jeden miesiąc ma 4 tygodnie), natomiast w badaniu PROMID w horyzoncie około 84 miesiący (7 lat, informacja podana na stronie clinicaltrials.gov),*
 - *w przypadku pozostałych punktów końcowych (ocena jakości życia, poziom chromograniny A), w badaniu CLARINET ich ostatecznej oceny dokonano w 96. tygodniu – 24. miesiąc, natomiast w badaniu PROMID w 6. miesiącu,*
 - *w badaniu CLARINET bezpieczeństwo raportowano w horyzoncie 96 tygodni – 24 miesiący, natomiast w badaniu PROMID nie podano dokładnego horyzontu (raportowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas trwania badania).*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu CLARINET wyniki tylko dla jednego punktu końcowego (PFS) odnoszą się do wnioskowanej populacji (pacjenci z guzem o nieznanym pochodzeniu). Wyniki dla pozostałych punktów końcowych dotyczą ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania, bez względu na pierwotną lokalizację guza. Należy podkreślić, że w ramach analizy wykorzystano wszystkie uzyskane w badaniu wyniki, a wśród pacjentów przyjmujących lanreotyd tj. 101, tylko 15 osób stanowiło wnioskowaną populację.

Z uwagi na brak badań, które bezpośrednio porównywałyby lanreotyd z technologią opcjonalną, w analizie wnioskodawcy przedstawiono porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator jakim jest placebo. Ponieważ oceniane punkty końcowe zawarte w badaniach były różnie zdefiniowane, wyniki uzyskane z porównań

(lanreotyd/oktreotyd vs placebo) zaprezentowano w postaci tabelarycznego zestawienia, co wpływa na ograniczenie wiarygodności wnioskowania z analizy. Dodatkowo wątpliwości może budzić stosunkowo niewielka liczba pacjentów leczona lanreotydem, gdzie wyniki dla wnioskowanej populacji obejmują 15 osób (n=11 w grupie placebo) w badaniu CLARINET.

W zakresie pierwszorzędných punktów końcowych progresja choroby definiowana była za pomocą dwóch skal. Skala RECIST (wykorzystana w badaniu CLARINET) w charakterystyce odpowiedzi podaje, że progresja dla zmian mierzalnych to: >25 % wzrost jednej lub większej liczby zmian lub powstanie nowych zmian oraz dla zmian niemierzalnych szacowany wzrost o ≥ 20 mm, 25 % wzrost istniejących zmian lub powstanie nowych zmian. Z kolei zgodnie ze skalą WHO (wykorzystana w PROMID) z progresją choroby mamy do czynienia, gdy w zakresie zmian niemierzalnych ≥ 20 mm; 20% przyrost sumy wymiarów max w stosunku do najniższej osiągniętej sumy z poprzednich wymiarów i/lub pojawienie się nowych zmian, a także gdy progresja zmian niemierzalnych jest jednoznaczna. W opinii analityków Agencji przedstawione przez wnioskodawcę ograniczenia analizy zostały prawidłowo zidentyfikowane i wystarczająco szczegółowo opisane.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania oceniające skuteczność lanreotydu (CARINED) i oktreotydu (PROMID) względem placebo.

CLARINET

Do badania CLARINET włączono pacjentów ze sporadycznymi nowotworami endokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (w tym niewiadomego pochodzenia) średnio lub dobrze zróżnicowanymi, które można ocenić wg kryteriów RECIST. Łącznie w badaniu wzięło udział 204 pacjentów, w tym: 101 pacjentów otrzymywało lanreotyd w dawce 120 g co 28 dni (maksymalnie 24 zastrzyki) natomiast 103 pacjentów otrzymywało placebo. W zakresie skuteczności oceniano następujące pierwszorzędowe punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji (progresja wg kryteriów RECIST) lub śmierć z dowolnej przyczyny w ciągu 96 tygodni od pierwszego podania leku. Wyniki dla PFS przedstawiono dla poszczególnych subpopulacji pacjentów stratyfikowanych według umiejscowienia pierwotnego guza, stopnia złośliwości guza oraz wg objętości guza wątroby. Poniżej przedstawiono wyniki podstawowej analizy skuteczności.

Wyniki odnoszące się bezpośrednio do wnioskowanej populacji docelowej przedstawiono jedynie dla punktu końcowego PFS – dodatkowa analiza w subgrupach. Wyniki dla pozostałych PK znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Tabela 15. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (miesiące) oraz wartość HR – analiza podstawowa (populacja ITT, N=204).

Lanreotyd mediana (95% CI)*	Placebo mediana (95% CI)*	HR (95% CI) **	Wartość p***
mediana nie osiągnięta	18 (12,1; 24,0)	0,47 (0,30; 0,73)	<0,001

* mediana przeżycia wolnego od progresji obliczona przy pomocy metody Kaplana-Meiera;

** HR oraz przedziały oszacowano przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a;

*** wartość p obliczono przy pomocy stratyfikowanego testu log-rank (stratyfikacja według progresji lub braku progresji guza na początku badania oraz według stosowania bądź braku wcześniejszej terapii).

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie lanreotydu nie została osiągnięta. Natomiast mediana czasu przeżycia w grupie placebo wyniosła 18 miesięcy. Hazard względny w grupie lanreotydu względem grupy placebo wyniósł: HR=0,47 95%CI=(0,30; 0,73), z czego wynika, że w grupie stosującej lanreotyd ryzyko progresji choroby lub zgonu w ciągu 96 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku zmniejszyło się o 53%. Wyniki te są istotne statystycznie.

W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zdefiniowanych podgrupach pacjentów.

Tabela 16. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (miesiące) oraz wartość HR – analiza w subgroupach (populacja ITT**).

Kryterium stratyfikacji		Liczba pacjentów	Lanreotyd mediana (95% CI)**	Placebo mediana (95% CI)**	HR (95% CI)***
Umiejscowienie pierwotne guza	<i>inne lub nieznanne</i>	26	<i>mediana nie osiągnięta</i>	15,0	<u>0,21</u> (0,04; 1,03)
	jelito środkowe	73	mediana nie osiągnięta	21,1 (17,0; NC)	0,35 (0,16; 0,80)
	trzustka	91	mediana nie osiągnięta	12,1 (9,4; 18,3)	0,58 (0,32; 1,04)
	jelito grube	14	mediana nie osiągnięta	24,0	1,47 (0,16; 13,24)
Stopień złośliwości	G1	141	mediana nie osiągnięta	18,3 (12,7; 24,0)	0,43 (0,25; 0,74)
	G2	61	mediana nie osiągnięta	12,1 (9,0; 18,0)	0,45 (0,22; 0,91)
Objętość guza wątroby	≤25%	137	mediana nie osiągnięta	21,1 (17,6; 24,4)	0,34 (0,18; 0,62)
	> 25%	67	24,1 (9,3; NC)	9,4 (6,3; 12,0)	0,45 (0,23; 0,88)

NC – wynik niemożliwy do obliczenia;

* wszystkie analizy zostały oparte na zgonach i centralnie ocenianych zdarzeniach progresji choroby;

** mediana przeżycia wolnego od progresji obliczona przy pomocy metody Kaplana-Meiera;

*** HR oraz przedziały oszacowano przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a.

W przypadku prawie wszystkich subpopulacji pacjentów stosujących lanreotyd nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji. Jedynie wśród subpopulacji pacjentów z objętością guza wątroby > 25%, mediana czasu przeżycia wyniosła 24,1 miesiąca. Wynik HR dla PFS w niemal każdej z subpopulacji przemawia na korzyść terapii lanreotydem (wyjątek stanowi subgrupa pacjentów z pierwotnym umiejscowieniem guza w jelicie grubym). Biorąc pod uwagę subpopulację pacjentów z nieznanym pierwotnym umiejscowieniem guza leczonych lanreotydem, nie osiągnięto mediany PFS, z kolei u pacjentów przyjmujących placebo mediana PFS wyniosła 15 miesięcy. Hazard względny wśród subpopulacji pacjentów przyjmujących lanreotyd względem subgrupy pacjentów otrzymującej placebo wyniósł HR=0,21 95%CI=(0,04; 1,03). Uzyskany wynik nie był istotny statystycznie.

PROMID

Do badania PROMID włączono pacjentów z miejscowo nieoperacyjnym lub przerzutowym nowotworem neuroendokrynnym ze środkowej części prajelita lub o nieznanym pochodzeniu (zakładając pochodzenie z prajelita środkowego po wykluczeniu pierwotnych lokalizacji w trzustce, klatce piersiowej i innych). Łącznie zakwalifikowano 85 pacjentów, w tym 42 pacjentów znalazło się w grupie otrzymującej oktreotyd w dawce 30 mg co 28 dni, natomiast 43 pacjentów trafiło do grupy placebo. Nowotwór o nieznanym pochodzeniu miało 21 pacjentów, jednak w przedstawionych wynikach badania nie wyszczególniano tej subgrupy pacjentów. W zakresie skuteczności oceniano następujący pierwszorzędowy punkt końcowy: „czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP) lub zgon”, zdefiniowany jako czas od randomizacji do potwierdzenia progresji (progresja wg kryteriów WHO) lub śmierć z powodu nowotworu.

Tabela 17. Mediana czasu do progresji lub zgonu (miesiące) oraz wartości HR w zależności od analizowanej populacji.

Oktreotyd mediana (95% CI)*	Placebo mediana (95% CI)*	HR (95% CI) **	Wartość p***
Populacja ITT			
b.d.	b.d.	0,32 (0,19; 0,55)	<0,001
Populacja cITT***			
14,3 (11,0; 28,8)	6,0 (3,7; 9,4)	0,34 (0,20; 0,59)	<0,001
Populacja PP^			

Oktreotyd mediana (95% CI)*	Placebo mediana (95% CI)*	HR (95% CI) **	Wartość p***
b.d.	b.d.	0,24 (0,13; 0,45)	<0,001

b.d. brak danych;

* mediana czasu od progresji obliczona przy pomocy metody Kaplana-Meiera;

** wartość p obliczona przy pomocy stratyfikowanego testu log-rank (stratyfikacja według aktywności hormonalnej).

*** konserwatywna analiza populacji ITT

^ populacja spełniająca kryteria protokołu badania

Medianę czasu do progresji lub zgonu podano dla populacji cITT, która w grupie oktreotydu wyniosła 14,3 miesiąca. Natomiast w grupie placebo mediana była niższa i wyniosła 6 miesięcy. Wyniki dla każdej z przeprowadzonych analiz (populacje ITT, cITT, PP) były istotne statystycznie.

Poniżej przedstawiono wyniki dla PK które były oceniane jednocześnie w obydwu włączonych badaniach. Wyniki dla wszystkich ocenianych PK znajdują się w AKL wnioskodawcy. Na podstawie wyników badań **CLARINET** i **PROMID** wnioskodawca przedstawił porównanie skuteczności lanreotydu i oktreotydu w postaci tabelarycznego zestawienia wyników. Należy zaznaczyć, iż wszystkie poniższe wyniki uzyskano w populacji szerszej niż wnioskowana. Z uwagi na heterogeniczność badań (szczegółowy opis zawarto w rozdziale 4.1.4 AWA), niemożliwe było porównanie pośrednie przy wykorzystaniu metody Buchera. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS), wynik HR z obu badań świadczy o istotnie statystycznie wyższej skuteczności obu leków względem placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Lanreotyd vs. oktreotyd – zestawienie tabelaryczne wyników dotyczących skuteczności uzyskanych w porównaniu bezpośrednim lanreotydu/oktreotydu z placebo.

Punkt końcowy	Lanreotyd			Oktreotyd		
	Mediana czasu (miesiące) 95% CI	HR/OR 95% CI	Wartość p	Mediana czasu (miesiące) 95% CI	HR/OR 95% CI	Wartość p
Przeżycie wolne od progresji (w badaniu PROMID czas do progresji lub zgonu)*[mies.]	w przypadku lanreotydu mediana nie została osiągnięta (placebo: 18 (12,1; 24,0))	0,47 (0,30; 0,73)	<0,001	oktreotyd: 14,3 (11,0; 28,8) (placebo: 6,0 (3,7; 9,4))	0,34 (0,20; 0,59)	<0,001
Całkowite przeżycie [mies.]	b.d.	b.d.	0,88	oktreotyd: NC (placebo: 73,7**)	0,81 (0,30; 2,18)	0,77
Poziom chromograniny A (w badaniu PROMID odpowiedź biochemiczna)	OR (95%CI) - 14,84 (4,21; 52,35)		<0,001	OR (95%CI) - 3,44 (0,91; 12,97)		0,068
Ocena jakości życia***	-0,31 (-10,61; 9,99)***		0,953	2,10 (-7,36; 11,56)***		0,665

NC – wynik niemożliwy do obliczenia;

* w przypadku badania PROMID w tabeli przedstawiono wyniki uzyskane z analizy przeprowadzonej w populacji cITT;

** wynik nie jest dostatecznie wiarygodny, ze względu na małą liczbę zgonów;

*** WMD 95% CI, w przypadku lanreotydu w zakresie oceny jakości życia wykorzystano 2 kwestionariusze, w tabeli przedstawiono wynik kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ogólny stan zdrowia), kwestionariusz ten wykorzystano również w badaniu PROMID

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa lanreotydu oraz oktreotydu względem placebo porównano na podstawie wyników badań CLARINET i PROMID oraz danych ze strony rejestru www.clinicaltrials.gov.

CLARINET

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla lanreotydu i placebo.

Tabela 19. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych Lanreotyd vs. Placebo. Badanie CLARINET¹

Punkt końcowy	Lanreotyd N=101		Placebo N=103		OR (95% CI)	p	NNH
	n	%	n	%			
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	89	88	93	90	0,80 (0,33; 1,94)	0,618	-
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	50	50	29	28	2,50 (1,40; 4,47)	0,002	4 (2; 12)
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych według intensywności ² :							
Łagodne	26	26	32	31	0,77 (0,42; 1,42)	0,400	-
Umiarkowane	44	44	44	43	1,04 (0,59; 1,80)	0,903	-
Ciężkie	17	17	17	17	1,02 (0,49; 2,14)	0,950	-
Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych	25	25	32	31	0,73 (0,39; 1,35)	0,316	-
Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ³	3	3	1	1	3,12 (0,32; 30,53)	0,327	-
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia:							
ogólne zdarzenia niepożądane ⁴	3	3	3	3	1,02 (0,20; 5,18)	0,981	-
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	1	1	0	0	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-

1 - zdarzenia niepożądane, zostały zdefiniowane według *Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 16.0*.

2 - w przypadku pacjentów z wieloma zdarzeniami niepożądanymi, w analizie uwzględniono zdarzenia o maksymalnej intensywności; w przypadku dwóch pacjentów z grupy lanreotydu brakowało danych.

3 - odnotowano 7 zdarzeń w grupie lanreotydu (hiperglikemia, cukrzyca, nudności, wymioty, ból brzucha, przetoka żółciowa i kamica żółciowa) oraz jedno zdarzenie w grupie placebo (zwiększenie dróg żółciowych).

4 - niedrożność jelit, posocznica, hipoglikemia, rak przełyku, zapaść krążeniowa nie zostały uznane za zdarzenia związane z leczeniem. "Dekompensacja wątroby" (termin używany przez badacza) został uznany przez badacza za związany z leczeniem, ze względu na czas jego wystąpienia (dzień po pierwszej iniekcji); niniejsze zdarzenie było zbieżne z epizodem zatrucia pokarmowego, a pacjent powrócił do zdrowia po 3,5 miesiąca.

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lanreotydu niż w grupie placebo: OR=2,50 (95%CI:1,40; 4,47). Dla pozostałych ocenianych kategorii nie odnotowano IS różnic.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zaobserwowane u $\geq 5\%$ pacjentów w badaniu CLARINET.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów	Lanreotyd N=101		Placebo N=103		OR (95% CI)	Wartość p	NNH
	N	n(%)	N	n (%)			
biegunka	101	26 (25,7)	103	9 (8,7)	3,62 (1,60; 8,19)	0,002	5 (3; 14)**
ból brzucha	101	14 (13,9)	103	2 (1,9)	8,13 (1,80; 36,75)	0,007	8 (5; 21)**
kamica żółciowa	101	10 (9,9)	103	3 (2,9)	3,66 (0,98; 13,73)	0,054	-
nowy osad w pęcherzyku żółciowym	10*	3 (30,0)	3*	1 (33,3)	0,86 (0,05; 13,48)	0,913	-
nowa kamica	10*	7 (70,0)	3*	3 (100,0)	0,31 (0,01; 7,69)	0,472	-
wzdęcia	101	8 (7,9)	103	5 (4,9)	1,69 (0,53; 5,34)	0,375	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów	Lanreotyd N=101		Placebo N=103		OR (95% CI)	Wartość p	NNH
	N	n(%)	N	n (%)			
ból w miejscu wstrzyknięcia	101	7 (6,9)	103	3 (2,9)	2,48 (0,62; 9,88)	0,197	-
nudności	101	7 (6,9)	103	2 (1,9)	3,76 (0,76; 18,56)	0,104	-
wymioty	101	7 (6,9)	103	0 (0,0)	16,43 (0,93; 291,59)	0,057	-
ból głowy	101	5 (5,0)	103	2 (1,9)	2,63 (0,50; 13,88)	0,255	-
letarg	101	5 (5,0)	103	1 (1,0)	5,31 (0,61; 46,30)	0,131	-
hiperglikemia	101	5 (5,0)	103	0 (0,0)	11,80 (0,64; 216,22)	0,096	-
obniżenie poziomu enzymów trzustkowych	101	5 (5,0)	103	0 (0,0)	11,80 (0,64; 216,22)	0,096	-

* Zdarzenia raportowane w grupie pacjentów z kamica żółciową

**Zaokrąglenie konserwatywne analityka AOTMiT

Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem pojawiających się u $\geq 5\%$ pacjentów, istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż lanreotydu występowały: biegunka [OR=3,62; (95%CL: 1,60; 8,19)] i ból brzucha [OR=8,13 (95%CI: 1,80; 36,75)].

Ponadto w zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (bez uwzględniania ciężkich zdarzeń niepożądanych), istotnie statystycznie częściej w grupie lanreotydu występowały zawroty głowy w porównaniu do grupy placebo (OR=9,98; 95%CI [1,24; 80,28]).

Ocena bezpieczeństwa lanreotydu w porównaniu z oktreotydem w AKL wnioskodawcy opiera się na ogólnym porównaniu wyników badań CLARINET i PROMID w zakresie czterech tożsamych punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Poniżej zaprezentowano tabelaryczne zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla lanreotydu i oktreotydu.

Tabela 21. Lanreotyd vs oktreotyd - zestawienie tabelaryczne wyników dotyczących bezpieczeństwa, uzyskanych w zakresie porównania bezpośredniego lanreotydu/oktreotydu z placebo.

Punkt końcowy	Lanreotyd vs PLC		Oktreotyd vs PLC	
	OR 95% CI	Wartość p	HR/OR 95% CI	Wartość p
Zdarzenia niepożądane ogółem	0,80 (0,33; 1,94)	0,618	2,40 (0,96; 6,00)	0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane*	1,02 (0,49; 2,14)	0,950	5,68 (0,63; 50,82)	0,121
			0,73 (0,23; 2,32)	0,592
			4,82 (0,96; 24,25)	0,056
Poważne zdarzenia niepożądane	0,73 (0,39; 1,35)	0,316	1,17 (0,44; 3,14)	0,754
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia**	1,02 (0,20; 5,18)	0,981	12,76 (0,68; 238,46)	0,088
	3,09 (0,12; 76,74)	0,491		

* w badaniu PROMID ciężkie zdarzenia niepożądane, były podzielone na 3 grupy: zaburzenia układu krwionośnego, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia w zakresie zdrowia ogólnego (gorączka, zmęczenie)

** w badaniu CLARINET zdarzenia niepożądane, prowadzące do przerwania leczenia, były podzielone na dwie grupy: ogólne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania kontrolnego, przeprowadzonego przez analityków Agencji odnaleziono jedną publikację *Caplin 2016* dotyczącą fazy przedłużonej (*open-label extension*) badania CLARINET. Jej celem była długoterminowa ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności terapii lanreotydem. Do badania włączono pacjentów z grup przyjmujących lanreotyd lub placebo, którzy w momencie zakończenia 96 tygodniowego okresu obserwacji (CLARINET) spełniali następujące kryteria: choroba ustabilizowana (zgodnie z RECIST) lub oceniona centralnie progresja choroby oraz wynik ≤ 2 w ocenie sprawności wg WHO. Analiza odnosi się do populacji szerszej niż populacja wnioskowana.

Łącznie do kontynuacji lub rozpoczęcia (w przypadku pacjentów przyjmujących poprzednio placebo) terapii lanreotydem zakwalifikowano 88 pacjentów, w tym 23% pacjentów z guzem neuroendokrynnym nieznanego pochodzenia. Zaraportowane w badaniu działania niepożądane odnosiły się do pacjentów kontynuujących przyjmowanie lanreotydu (LAN-LAN) oraz rozpoczynających leczenie lanreotydem (PLC-LAN).

W grupie PLC-LAN działania niepożądane związane z leczeniem występowały częściej niż w badaniu podstawowym. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w obu grupach były zawroty głowy, biegunka i ból brzucha. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii z badania podstawowego CLARINET oraz badania otwartego były podobne. W zakresie skuteczności leczenia lanreotydem uzyskano medianę czasu przeżycia, która w fazie przedłużonej badania wyniosła 32,8 miesiąca (95% CI: 30,9, 68) w populacji ITT (w badaniu CLARINET po 96 tygodniach terapii mediana nie została osiągnięta).

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Somatuline AUTOGEL (data ostatniej aktualizacji: 23.04.2015 r.):

Lanreotyd może hamować motorykę pęcherzyka żółciowego i przyczyniać się do powstawania kamieni żółciowych. Dlatego też pacjenci mogą wymagać okresowego monitorowania.

Badania farmakologiczne przeprowadzone na zwierzętach i u ludzi wykazały, że lanreotyd, podobnie jak somatostatyna i jej analogi, może hamować wydzielanie insuliny i glukagonu. W związku z tym u pacjentów leczonych produktem Somatuline Autogel może wystąpić hipoglikemia lub hiperglikemia. Rozpoczynając leczenie lanreotydem należy kontrolować stężenie glukozy we krwi, a u pacjentów chorych na cukrzycę należy odpowiednio zmodyfikować leczenie przeciwcukrzycowe.

W trakcie leczenia lanreotydem pacjentów z akromegalią obserwowano niewielkie zahamowanie czynności gruczołu tarczowego, chociaż wystąpienie klinicznej niedoczynności tarczycy, jest rzadkie. O ile jest to wskazanie kliniczne, należy przeprowadzić testy oceniające czynność tarczycy.

Podczas leczenia lanreotydem u pacjentów bez wcześniejszych zaburzeń kardiologicznych może dojść do zwolnienia akcji serca, które jednak nie musi prowadzić do przekroczenia progu bradykardii. U pacjentów z chorobą serca przed włączeniem lanreotydu może wystąpić bradykardia zatokowa. U pacjentów z bradykardią należy zachować ostrożność przy rozpoczynaniu leczenia lanreotydem.

Działania niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z akromegalią oraz guzami neuroendokrynnymi (GEP-NEP), leczonych lanreotydem, wymieniono w tabeli z podziałem na odpowiednie układy i narządy, zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Najczęściej występujące działania niepożądane podczas leczenia lanreotydem to zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (najczęściej zgłaszano przemijającą biegunkę i ból brzucha, zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego), kamicę żółciową (często bezobjawową) oraz reakcje w miejscu podania (ból, guzek lub stwardnienie).

Profil działań niepożądanych jest podobny jak przy stosowaniu tego leku we wszystkich wskazaniach.

Tabela 22. Działania niepożądane lanreotydu na podstawie ChPL Somatuline AUTOGEL

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100).	Dane dotyczące bezpieczeństwa zgromadzone po prowadzeniu produktu do obrotu (częstość nieznana)
Badania diagnostyczne		Wzrost aktywności AIAT*, Nieprawidłowa aktywność AspAT*, Nieprawidłowe stężenie AIAT* wzrost stężenia bilirubiny we krwi*, wzrost stężenia glukozy we krwi*, wzrost stężenia hemoglobiny glikozylowanej*, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie aktywności enzymów trzustkowych**	Wzrost aktywności AspAT*, wzrost aktywności fosfatazy zasadowej we krwi*, nieprawidłowe stężenie bilirubiny we krwi*, spadek stężenia sodu we krwi*	
Zaburzenia serca		Bradykardia zatokowa		
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy, ospałość ***		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wolne stolce*, ból brzucha	Nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia, uczucie pełności, uczucie dyskomfortu w brzuchu, dyspepsja, biegunka tłuszczowa**	Nieprawidłowe zabarwienie stolca*	Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie Hipotrychoza*		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipoglikemia, zmniejszenie apetytu**, hiperglikemia, cukrzyca		
Zaburzenia naczyniowe			Uderzenia gorąca*	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia*, zmęczenie, reakcje w miejscu podania (ból, zgrubienie, stwardnienie, guzek, świąd)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Kamica żółciowa	Poszerzenie przewodów żółciowych*		
Zaburzenia psychiczne			Bezsennność*	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowo-szkieletowy**, ból mięśniowy**		
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje alergiczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja, nadwrażliwość)

*na podstawie badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów z akromegalią

** na podstawie badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów z guzami GEP-NET

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano przeszukania stron internetowych: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADR reports), Agencji Żywności i Leków (FDA), Holenderskiego Centrum Nadzoru na bezpieczeństwem farmakoterapii (Lareb) oraz Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w analizie wnioskodawcy przedstawiono następujące ostrzeżenia dotyczące stosowania lanreotydu:

FDA/ MedWatch

Na stronie internetowej FDA/MedWatch odnaleziono dwa komunikaty dotyczące bezpieczeństwa zastosowania lanreotydu (Somatuline Depot, nazwa handlowa stosowana w Stanach Zjednoczonych):

- W komunikacie z listopada 2013 roku, do zdarzeń niepożądanych, występujących podczas stosowania lanreotydu, dodano:
 - zapalenie pęcherzyka żółciowego,
 - biegunkę tłuszczową.
- W komunikacie z grudnia 2014 roku, w rozdziale dotyczącym środków ostrożności, dodano:
 - zaburzenia sercowo-naczyniowe: u 81 pacjentów z wyjściowym tętnem ≥ 60 uderzeń/minutę leczonych lanreotydem, częstość serca < 60 uderzeń/minutę, zaobserwowano u 19/81 (23%) pacjentów (w porównaniu do 15/94 (16%) pacjentów w grupie leczonej placebo), 10 (12%) pacjentów miało udokumentowaną częstość serca < 60 uderzeń/minutę, na więcej niż jednej wizycie. Częstość występowania rytmu serca < 50 uderzeń/minutę oraz częstość występowania bradykardii (zgłaszanej jako zdarzenie niepożądane), odnotowano u 1% pacjentów, w każdej z badanych grup. U pacjentów z objawami bradykardii, należy zastosować odpowiednią opiekę medyczną.

Lareb

Na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odnaleziono komunikat z maja 2014 roku, dotyczący bezpieczeństwa stosowania lanreotydu. Komunikat dotyczył wypadania włosów, 42-letni pacjent ze zdiagnozowaną akromegalią stosował długo działający lanreotyd (90 mg podawanych podskórnie co 4 tygodnie). W czasie terapii lanreotydem nie przyjmował innych leków. Pięć miesięcy po pierwszym wstrzyknięciu preparatu lanreotydu, pacjent doświadczył wypadania włosów. Po zaobserwowaniu tego zdarzenia, wstrzymano leczenie lanreotydem, co również przyczyniło się do zatrzymania procesu wypadania włosów. Niniejszy komunikat, sugeruje, że podczas stosowania lanreotydu może wystąpić utrata włosów.

European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 665 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane z zastosowaniem lanreotydu (do października 2015 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego (AKL wnioskodawcy s.114).

Na stronach URPL, EMA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania lanreotydu.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego przeprowadzonego przez analityków Agencji w dn. 19.02.2016 r. nie odnaleziono dodatkowych komunikatów i ostrzeżeń dot. bezpieczeństwa

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył jedno opracowanie wtórne spełniające zdefiniowane kryteria włączenia: *Sideris 2012*. Dotyczy ono działania przeciwnowotworowego analogów somatostatyny (lanreotydu i oktreatydu) stosowanych u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi (w tym GEP-NET). Zidentyfikowany przegląd systematyczny obejmuje:

- 10 pełnych publikacji, jeden abstrakt oraz jedno badanie pochodzące z rejestru badań klinicznych (CLARINET) odnoszących się do leczenia lanreotydem (z uwagi na datę opublikowania przeglądu, wyniki badania CLARINET nie były jeszcze znane);
- 16 pełnych publikacji i jeden abstrakt dotyczące leczenia oktreatydem (w tym badanie PROMID);

Z powyższych publikacji tylko badania CLARINET i PROMID zostały uwzględnione w analizie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawcy, pozostałe z nich nie spełniały zdefiniowanych kryteriów włączenia. Dane zgromadzone w przeglądzie systematycznym *Sideris 2012* potwierdzają działanie przeciwnowotworowe analogów somatostatyny i sugerują, że mogą one wpływać na spowolnienie wzrostu guzów nowotworowych. Również analiza badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy potwierdza wyższą skuteczność terapeutyczną lanreotydu i oktreatydu w leczeniu guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) w porównaniu do placebo. W badaniu CLARINET istotną statystycznie przewagę lanreotydu względem placebo, w populacji szerszej niż wnioskowana, osiągnięto dla następujących punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji [HR=0,47 95%CI=(0,30; 0,73)], odsetek pacjentów bez progresji [oceniący w 48tyg. HR=2,09 95%CI=(1,19; 3,68), oceniący w 96 tyg. – HR=3,27 95%CI=(1,81; 5,91)], czas do progresji guza [mediana w grupie lanreotydu nie osiągnięta (>24 mieś), mediana w grupie placebo 18 mieś. 95%CI= (12,1; 24,0)], redukcja poziomu chromograniny A $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej [OR=14,84 95%CI=(4,21; 52,35)]. W zakresie bezpieczeństwa, wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, istotnie częściej w grupie lanreotydu występowały biegunka i ból brzucha.

Analizowane przez wnioskodawcę dane pochodzą z poprawnych metodologicznie badań RCT, których jakość została oceniona jako wysoka (5 pkt w skali Jadad). Aspektem ograniczającym jakość dowodów może być niewielka liczba pacjentów włączonych do przeprowadzonych badań. W przypadku badania CLARINET na 101 osób leczonych lanreotydem tylko 15 pacjentów reprezentowało populację wnioskowaną. Pomimo wysokiej jakości badań włączonych do analizy, nie można wnioskować o różnicy w skuteczności klinicznej lanreotydu i oktreotydu, a jedynie o różnicy w skuteczności klinicznej lanreotydu/oktreotydu względem placebo. Nie było możliwe przeprowadzenie żadnej z metod porównania pośredniego obydwu substancji ze względu na heterogeniczność definicji punktów końcowych ocenianych w badaniach. Porównanie przeprowadzono zestawiając ogólne wyniki badań w postaci tabelarycznej, z czego wnioskodawca przedstawił następujące wnioski (AKL wnioskodawcy s.95):

- *obie substancje: lanreotyd i oktreotyd przyczyniły się do wydłużenia czasu wolnego od progresji/czasu od progresji choroby, w stosunku do placebo. HR dla PFS uzyskany w obu badaniach istotnie statystycznie faworyzował badane substancje (lanreotyd, oktreotyd) względem placebo,*
- *w zakresie całkowitego przeżycia, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badaną substancją a placebo,*
- *lanreotyd jak i oktreotyd przyczyniły się do zmniejszenia poziomu markerów nowotworowych (chromograniny A), przy czym w badaniu CLARINET, uzyskano wynik istoty statystycznie na korzyść badanej substancji, w badaniu PROMID nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie niniejszego punktu końcowego,*
- *w zakresie oceny jakości życia, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badaną substancją, a placebo, .*

W opinii analityków Agencji powyższe wnioskowanie nie budzi zastrzeżeń. Należy jednak podkreślić, że większość wyników z przytoczonych badań nie odnosi się do subpopulacji pacjentów z guzem o nieznanym pochodzeniu, która stanowi populację wnioskowaną. W badaniu CLARINET przeprowadzono jedynie analizę przeżycia wolnego od progresji w tej populacji, natomiast na potrzeby analiz wykorzystano uzyskane wyniki dla wszystkich pacjentów włączonych do badania.

W kontekście powyższych rozważań wątpliwości nie budzi skuteczność terapii lanreotydem w porównaniu do placebo (PFS - HR=0,47 95%CI=(0,30; 0,73)), niemniej ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących lanreotyd z oktreotydem (*head to head*), możliwość wnioskowania o różnicach w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji jest ograniczona.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż wnioskodawca odstąpił od wykonania porównania pośredniego dotyczącego bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Zdaniem analityków AOTMiT takie porównanie, pomimo oczywistych ograniczeń wynikających z heterogeniczności danych, pozwoliło by na wnioskowanie o różnicach w bezpieczeństwie ocenianej cząsteczki i komparatora.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) załączonej do ocenianego wniosku refundacyjnego jest porównanie kosztów związanych z stosowaniem lanreotidu (preparaty Somatuline Autogel) i okreotydu (preparat Sandostatin LAR) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita.

Technika analityczna

W ocenie ekonomicznej zastosowano analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost Minimization Analysis*, CMA). Wnioskodawca uzasadnił przyjęcie powyższej techniki analitycznej wynikami analizy klinicznej, w której nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnego z porównywanych sposobów leczenia.

Porównywane interwencje

Koszt stosowania produktów leczniczych Somatuline Autogel (lanreotyd) porównano z kosztem stosowania produktu leczniczego Sandostatin LAR (okreotyd).

Perspektywa

W ramach analizy podstawowej przyjęto perspektywę NFZ. We wniosku refundacyjnym wskazano, iż oceniany produkt leczniczy będzie finansowany w ramach katalogu chemioterapii i pacjent nie będzie ponosił żadnych kosztów związanych z realizowanym leczeniem. W związku z powyższym perspektywa wspólna płatnika publicznego oraz pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 96-tygodniowego horyzontu czasowego. Jest to horyzont czasowy analogiczny do czasu obserwacji z badania CLARINET włączonego do analizy efektywności klinicznej).

Model

Załączony dokument elektroniczny wykonano *de novo* w programie Microsoft Office Excel 2013.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W AE wnioskodawcy uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu. Estymacja wartości tego parametru dla podstawowego wariantu analizy została przeprowadzona na podstawie danych z badania CLARINET (badanie porównujące lanreotyd z placebo), przy wykorzystaniu metody regresji liniowej. Dla jednego z wariantów analizy wrażliwości estymację wartości tego parametru przeprowadzono w oparciu o dane z badania PROMID (badanie porównujące okreotyd z placebo). Krzywe przeżycia dla obu wariantów przedstawiono w AE wnioskodawcy.

W ramach AK wnioskodawcy nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnego z porównywanych sposobów leczenia, w związku z czym w modelu nie uwzględniano innych parametrów skuteczności klinicznej.

Uwzględnione koszty

W związku z brakiem dowodów pozwalających na wnioskowanie o różnicach w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatora oraz brakiem istotnych statystycznie różnic w ocenie bezpieczeństwa, jako jedyny koszt różniący uwzględniono koszt rozpatrywanych technologii medycznych. Obydwie substancje

w analizowanym wskazaniu są finansowane w ramach katalogu chemioterapii, w związku z czym pacjent nie ponosi żadnych bezpośrednich kosztów związanych z ich nabyciem.

Tabela 23. Limity finansowania dla preparatów Somatuline Autogel zgodne z obwieszczeniami Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Lek	Limit finansowania zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia <u>28.10.2015 r.</u>	Limit finansowania zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia <u>25.02.2016 r.</u>
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	<u>2746,55</u>	<u>2 568,21</u>
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	3746,97	3746,97
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	4683,42	4683,42

Lanreotyd

Zgodnie z przedstawionym na etapie badań klinicznych schematem leczenia, dawkowanie lanreotydu we wnioskowanym wskazaniu wynosi 120 mg co 28 dni. W niniejszym wniosku refundacyjnym uwzględniono 3 prezentacje preparatu Somatuline Autogel:

- roztwór do wstrzykiwań, 120 mg; 1 amp.-strz.;
- roztwór do wstrzykiwań, 90 mg; 1 amp.-strz.;
- roztwór do wstrzykiwań, 60 mg; 1 amp.-strz.

W wariantach podstawowym AE wnioskodawcy założono iż preparat Somatuline Autogel 120 mg będzie preparatem pierwszego wyboru. Wnioskowanie dla 2 pozostałych prezentacji przeprowadzono w celu zapewnienia pacjentowi terapii lanreotydem, w sytuacji gdy zabraknie podstawowego preparatu. W takim przypadku uwzględniono następujące kombinacje:

- 60 mg + 60 mg;
- 60 mg + 60 mg (60 mg z preparatu zawierającego 90 mg);
- 90 mg + 30 mg (30 mg z preparatu zawierającego 60 mg);
- 90 mg + 30 mg (30 mg z preparatu zawierającego 90 mg).

Dodatkowo w AE wnioskodawcy przygotowano również scenariusz w którym wycenę leczenia wnioskowaną technologią lekową obliczono na podstawie średniego kosztu 1 mg lanreotydu ważonego udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów Somatuline Autogel. Wszystkie uwzględnione w modelu wnioskodawcy wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Koszt 1 cyklu leczenia lanreotydem

Zastosowana kombinacja	Koszt 1 cyklu [zł] bez RSS	Koszt 1 cyklu [zł] z RSS
120 mg		
60 mg + 60 mg		

Zastosowana kombinacja	Koszt 1 cyklu [zł] bez RSS	Koszt 1 cyklu [zł] z RSS
60 mg + 60 mg (z preparatu zawierającego 90 mg)	[redacted]	[redacted]
90 mg + 30 mg (z preparatu zawierającego 60 mg)	[redacted]	[redacted]
90 mg + 30 mg (z preparatu zawierającego 90 mg)	[redacted]	[redacted]
Na podstawie średniego, ważonego udziałami w rynku, kosztu 1 mg lanreotydu	[redacted]	[redacted]

Oktreotyd

Wielkość najczęściej stosowanej we wnioskowanym wskazaniu dawki oktreotydu przyjęto na podstawie informacji z ChPL Sandostatin LAR i wynosi ona 30 mg co 4 tygodnie. W ChPL zidentyfikowano również subpopulację (pacjenci z niewydolnością wątroby), która wymaga dostosowywania dawki, co uwzględniono w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości. Oszacowanie kosztu oktreotydu przeprowadzono na podstawie danych sprzedażowych DGL z okresu styczeń-sierpień 2015 roku. W analizie wrażliwości przyjęto, iż poszczególne preparaty oktreotydu będą stosowane w analizowanym wskazaniu w proporcji zgodnej z powyższymi danymi DGL. W poniższej tabeli przedstawiono koszty oktreotydu uwzględnione w AE wnioskodawcy. Szczegółowe obliczenia znajdują się w AE wnioskodawcy (tabl. 4, str. 17).

Tabela 25. Koszt 1 cyklu leczenia oktreotydem

Scenariusz	Koszt 1 cyklu [zł]
Podstawowy (Sandostatin LAR 30 mg)	4984,76
Analiza wrażliwości (dostosowanie dawki)	4733,98

Dyskontowanie

Analiza minimalizacji kosztów

W podstawowym wariantcie AE wnioskodawcy wykorzystano stopę dyskontową równą 5%, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo 0% stopę dyskontową.

Instrument podziału ryzyka



5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Lanreotyd	Oktreotyd
bez RSS		
koszt leczenia [zł]	[redacted]	94 954,72
koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
z RSS		
koszt leczenia [zł]	[redacted]	94 954,72
koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Somatuline Autogel (lanreotyd) w miejsce Sandostatin LAR (oktreotyd) jest [REDACTED]

- bez RSS [REDACTED]
- z RSS [REDACTED].

Wyniki analizy ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych nie wpływają na wnioskowanie analizy. Szczegółowe wyniki znajdują się w AE wnioskodawcy (tabl. 15 i 16, str. 28).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca zgodnie zapisami Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych zamiast oszacowania ceny progowej w odniesieniu do aktualnie obowiązującej wartości progu = 125 966 zł, przedstawił oszacowanie ceny zbytu netto zgodnej z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Cena ta jest wyższa od wnioskowanej ([REDACTED]) i wynosi:

- bez RSS 4395,73 zł;
- z RSS [REDACTED] zł.

W związku z brakiem badań RCT prezentujących wyższość ocenianej interwencji względem komparatorów w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Przedstawione wyniki spełniają zapisy art. 13.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę dla 8 scenariuszy, w których przyjęto alternatywne wartości dla następujących parametrów:

- scenariusz A - średni koszt oktreotydu ważony udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów Sandostatin LAR;
- scenariusz B – koszt lanreotydu dla kombinacji 60 mg + 60 mg;
- scenariusz C – koszt lanreotydu dla kombinacji 60 mg + 60 mg (z preparatu zawierającego 90 mg);
- scenariusz D – koszt lanreotydu dla kombinacji 90 mg + 30 mg (z preparatu zawierającego 60 mg);
- scenariusz E – koszt lanreotydu dla kombinacji 90 mg + 30 mg (z preparatu zawierającego 90 mg);
- scenariusz F – koszt lanreotydu na podstawie średniego kosztu 1 mg lanreotydu ważonego udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów Somatuline Autogel;
- scenariusz G - estymacja przeżycia przeprowadzona w oparciu o dane z badania PROMID;
- scenariusz H - brak dyskontowania kosztów.

Analiza wrażliwości, przy braku uwzględnienia zaproponowanego RSS wykazała, iż leczenie lanreotydem jest tańsze niż terapia oktreotydem w przypadku 4 scenariuszy (A, F, G, H). Wielkość kosztów inkrementalnych dla powyższych scenariuszy wynosiła od [REDACTED]. Terapia wnioskowaną technologią lekową była droższa niż komparatorem w pozostałych scenariuszach (B, C, D, E). Wielkość kosztów inkrementalnych dla powyższych scenariuszy wynosiła od [REDACTED].

Analiza wrażliwości, przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS wykazała, iż leczenie lanreotydem jest tańsze niż terapia oktreotydem w przypadku 7 scenariuszy (A, C, D, E, F, G, H). Wielkość kosztów inkrementalnych dla powyższych scenariuszy wynosiła od [REDACTED]

Szczegółowe wartości dla wszystkich wariantów i scenariuszy przedstawiono w AE wnioskodawcy (str.: 24-27, tabl.: 9-14).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Ze względu na brak dowodów pozwalających na wnioskowanie o różnicach w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatora, jako technikę analityczną wybrano minimalizację kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Z uwagi na przyjętą technikę analityczną i brak możliwości wnioskowania o różnicach w efektywności klinicznej porównywanych technologii przyjęto 96-tygodniowy horyzont czasowy, zgodny z czasem obserwacji z badania CLARINET.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd.	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w 8 wariantach.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W przedstawionej AE wybrano technikę minimalizacji kosztów. W związku z brakiem dowodów pozwalających na wnioskowanie o różnicach w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatora, w opinii analityków Agencji wybrano odpowiednią technikę analityczną. Jako komparator do ocenianej analizy wybrano oktreotyd, lek aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu.

Przekazany wraz z wnioskiem model obejmuje 2 letni horyzont czasowy, co jest zgodne z okresem obserwacji z badania CLARINET, w którym porównywano wnioskowaną technologię lekową z placebo. Na podstawie danych z tego badania oszacowano również prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów na podstawie którego obliczano ilość cykli leczenia otrzymywanych przez chorego. Należy zaznaczyć, iż w danym scenariuszu analizy uwzględniano tę samą krzywą przeżycia dla obydwu interwencji. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krzywą z oszacowaną na podstawie badania PROMID. Należy zwrócić uwagę, iż dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wnioskowanie o braku lub występowaniu różnic w skuteczności klinicznej ocenianych interwencji, co stanowi ograniczenie analizy. W związku z krótkim horyzontem czasowym AE wnioskodawcy, uwzględnienie dyskontowania nie wpływa istotnie na wyniki AE.

Zdaniem analityków AOTMiT odnalezione ograniczenia AE wnioskodawcy nie wpływają na jego wiarygodność.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W przedłożonej wraz z wnioskiem analizie ekonomicznej uwzględniono:

- koszty porównywanych interwencji
- krzywe przeżycia;
- wartości użyteczności stanów zdrowia;

Zdaniem analityków AOTMiT wartości wszystkich powyższych parametrów zostały oszacowane prawidłowo. Krzywe przeżycia zostały określone na podstawie danych z uwzględnionych w AKL badań klinicznych (CLARINET – wariant podstawowy, PROMID – analiza wrażliwości)

W przypadku kosztów interwencji, w trakcie prowadzenia prac weryfikacyjnych zostało opublikowane obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W ramach walidacji Agencji sprawdzono poprawność wprowadzonych do modelu formuł. W ramach prowadzonych działań nie zidentyfikowano błędów w ocenianym modelu. Przyjęte w AE wnioskodawcy założenia są spójne z pozostałymi analizami załączonymi do ocenianego wniosku refundacyjnego.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wnioskowanie z przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W związku z publikacją obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86), nastąpiła zmiana ceny preparatu Somatuline Autogel 60mg,

5.4. Komentarz Agencji

W AE wnioskodawcy przedstawiono porównanie lanreotydu z oktreotydem za pomocą analizy minimalizacji kosztów. W uwagi na brak dowodów pozwalających na wnioskowanie o różnicach w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatora, wybór techniki analitycznej uznano za poprawny. W ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanego wskazania odnaleziono 2 opracowania: publikację pełnotekstową *Orlewska 2014* oraz abstrakt o *Bezemer 2012*.

W publikacji *Orlewska 2014* przedstawiono wyniki analizy pośredniej z badania LanroNET, w którym oceniano wykorzystanie zasobów i kosztów lanreotydu 120 mg podawanego co 28, 42 lub 56 dni w populacji polskiej u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi (NET). W analizie uwzględniono dane 43 chorych. U 14% pacjentów nie udokumentowano lub nie oceniano pierwotnego umiejscowienia guza. W momencie rozpoczęcia badania 34 pacjentów (79,1%) otrzymywało lanreotyd 120 mg co 4 tygodnie, 8 pacjentów co 6 tygodni oraz jeden pacjent co 8 tygodni. W trakcie 12 miesięcy trwania obserwacji, odsetek pacjentów którzy otrzymywali lanreotyd w dłuższym niż 4-tygodniowy odstęp czasu wzrósł do 27,9% (n=12). Doprowadziło to do zmniejszenia kosztów miesięcznej terapii z 4338,52 zł do 4273,17 zł pod koniec trwania badania.

W publikacji *Bezemer 2012* przedstawiono wyniki porównania techniką minimalizacji kosztów, wydatków związanych z zastosowaniem lanreotydu i oktreotydu w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) z perspektywy praktyki lekarskiej w Norwegii. Do badania włączono 82 pacjentów leczonych oktreotydem i 10 pacjentów leczonych lanreotydem. Średni odstęp czasu pomiędzy kolejnymi iniekcjami porównywanych interwencji wyniósł 27±8 dni w przypadku oktreotydu oraz 31±10 dni

w przypadku lanreotydu. Na tej podstawie oszacowano, iż leczenie lanreotydem wiąże się z 7% redukcją kosztów leczenia w stosunku do terapii oktreotydem.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę AW wykazała, iż leczenie wnioskowaną technologią lekową jest droższe niż uwzględnionym komparatorem jedynie w scenariuszach, w których pacjenci nie mają dostępu do preparatu Somatuline Autogel 120 mg, i muszą otrzymywać docelową dawkę za pomocą innych postaci preparatu. Jest to sytuacja bardzo mało prawdopodobna.

Podczas prowadzonej weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w przyjętych założeniach oraz wprowadzonych do modelu danych. Zdaniem analityków AOTMiT oceniona AE wnioskodawcy została wykonana prawidłowo.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) przedstawionej przez wnioskodawcę jest ocena konsekwencji finansowych na budżet płatnika publicznego (NFZ), podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktów leczniczych Somatuline Autogel (lanreotidum) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita.

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. NFZ

Horyzont czasowy

W analizie wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 lipca 2016 do 30 czerwca 2018.

Kluczowe założenia

W AWB rozważano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym założono, iż w leczeniu wszystkich dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, finansowany ze środków publicznych będzie wyłącznie oktreotydu;
- scenariusz nowy, w którym założono iż, w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, finansowany ze środków publicznych będzie lanreotyd i oktreotydu.

Oba scenariusze analizowano w 3 wariantach: minimalnym, najbardziej prawdopodobnym i maksymalnym. W obliczeniach uwzględniono jedynie liczebność populacji docelowej oraz koszty nabycia substancji czynnych. Pominięto pozostałe kategorie kosztów. Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano na brak różnic między obiema porównywanymi interwencjami w zakresie kosztów podania i monitorowania leczenia oraz kosztów leczenia występujących działań niepożądanych.

W AWB wnioskodawcy przyjęto założenie, iż w przypadku realizacji scenariusza istniejącego, płatnik ponosi wydatki związane z finansowaniem aktualnie refundowanej we wnioskowanym wskazaniu technologii lekowej: oktreotydu (preparat Sandostatin LAR). Oszacowania scenariusza istniejącego przeprowadzono uwzględniając następujące parametry:

- odsetek pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu;
- przeżycie całkowite pacjentów;
- schemat dawkowania oktreotydu.

W AWB wnioskodawcy przyjęto założenie, iż w przypadku realizacji scenariusza nowego płatnik ponosi wydatki związane z finansowaniem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej

części prajelita, zarówno wnioskowanego lanreotydu (preparaty Somatuline Autogel) jak i aktualnie refundowanego oktreotydu (preparat Sandostatyn LAR). Oszacowania scenariusza nowego przeprowadzono uwzględniając następujące parametry:

- odsetek pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu;
- przeżycie całkowite pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu;
- schemat dawkowania oktreotydu;
- wykorzystane w terapii GEP-NET nieznanego pochodzenia różnych prezentacji preparatu Somatuline Autogel (60,90,120 mg);
- udział lanreotydu i oktreotydu w rynku pacjentów rozpoczynających leczenie GEP-NET nieznanego pochodzenia.

Na podstawie różnych wartości powyższych parametrów, wnioskodawca zdefiniował wariant najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny scenariusza istniejącego i nowego. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Założenia wnioskodawcy dot. wariantów scenariusza istniejącego i nowego

Zmienna testowana	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Scenariusz istniejący i nowy				
Odsetek pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu	10%	7%	13%	Skrajne i średnie wartości identyfikowane w danych epidemiologicznych
Przeżycie całkowite pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu	Krzywa przeżycia z badania CLARINET		Krzywa przeżycia z badania PROMID	Wartości oszacowane w oparciu o wyniki badań klinicznych
Schemat dawkowania oktreotydu	30 mg co 28 dni	30 mg co 28 dni	30 mg co 28 dni jako dawka podstawowa; mniejsze dawki w populacji pacjentów z niewydolnością wątroby	Uwzględnienie zmiennego dawkowania wynikającego z istnienia subpopulacji, która wymaga dostosowywania dawki
Scenariusz nowy				
Wykorzystane w terapii GEP-NET nieznanego pochodzenia prezentacje preparatu Somatuline Autogel	Wyłącznie preparat zawierający 120 mg	Wyłącznie preparat zawierający 120 mg	Uwzględnienie w wycenie kosztów leczenia wszystkich trzech wnioskowanych preparatów (60 mg, 90 mg, 120 mg)	W scenariuszu maksymalnym rozważono wykorzystanie preparatów 60 mg oraz 90 mg w sytuacji, gdy preparat 120 mg będzie niedostępny
Udział lanreotydu i oktreotydu w rynku pacjentów rozpoczynających leczenie GEP-NET nieznanego pochodzenia	Lanreotyd: 56,9% Oktreotyd: 43,1%	Lanreotyd: 100% Oktreotyd: 0%	Lanreotyd: 50,1% Oktreotyd: 49,9%	Prognoza rynku sprzedaży

Wnioskodawca założył, iż w przypadku realizacji scenariusza nowego, zakładającego finansowanie lanreotydu z środków publicznych, nastąpi częściowe przejście udziałów w rynku oktreotydu na rzecz wnioskowanej technologii lekowej.

Za podstawę prognozowania skali przejścia rynku leków w wnioskowanym wskazaniu, dla najbardziej prawdopodobnego wariantu scenariusza nowego uznano założenie, iż podział rynku pomiędzy lanreotydem a oktreotydem pozostanie na tym samym poziomie, co we wszystkich dotychczasowych wskazaniach objętych refundacją, z pominięciem wskazania wnioskowanego. Wnioskodawca uzasadnił powyższe założenie wskazując, iż włączenie wnioskowanego wskazania do oszacowań, w chwili gdy jest w nim aktualnie refundowany jedynie oktreotyd, przyczyniłoby się do zaniżenia udziału lanreotydu w rynku.

Wielkość sprzedaży preparatów Somatuline AUTOGEL 120 mg (lanreotyd) i Sandostatin LAR 30 mg (oktreotyd) oszacowano na podstawie danych DGL z okresu styczeń – sierpień 2015 r. Przy wyznaczaniu wielkości populacji wnioskowanej, uwzględnionej przy szacowaniu zmian w rynku analizowanych leków, wykorzystano oszacowania wykonane na podstawie danych epidemiologicznych. W obliczeniach uwzględniono schemat dawkowania oktreotydu w analizowanym wskazaniu (30 mg co 28 dni). Na podstawie powyższych informacji obliczono, że lanreotyd przejmie 56,9% pacjentów rozpoczynających leczenie GEP-NET nieznanego pochodzenia, a 43,1% będzie otrzymywało oktreotyd.

Wnioskodawca w scenariuszu maksymalnym założył, iż udział lanreotydu i oktreotydu w rynku pacjentów rozpoczynających leczenie pozostanie na tym samym poziomie, co we wszystkich dotychczasowych wskazaniach objętych refundacją, włącznie z wnioskowanym wskazaniem.

Wnioskodawca w scenariuszu minimalnym założył, iż lanreotyd całkowicie przejmie analizowany rynek leków. Wnioskodawca uzasadnił uwzględnienie powyższego założenia w scenariuszu minimalnym wskazując na oszczędności wynikające z wprowadzenia refundacji lanreotydu oraz wynikające z niego najmniejsze obciążenie dla budżetu płatnika publicznego.

Wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza maksymalnego i minimalnego przedstawiono w rozdz. 6.3.2.

Model przedstawiony w AWB wnioskodawcy zakłada stopniowe włączanie pacjentów w ciągu roku – w każdym cyklu włączona do leczenia jest identyczna liczba pacjentów. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż model nie zakłada zmniejszania się liczby pacjentów, tak więc jest to podejście konserwatywne.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy

Wnioskowane warunki objęcia refundacją wskazują na finansowanie przedmiotowych technologii lekowych w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Somatuline Autogel jest aktualnie zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 1026.0 (analogi somatostatyny), w ramach której refundowany jest lanreotyd i oktreotyd. W analizie złożonej przez wnioskodawcę warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych lanreotydu o leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W AWB wnioskodawcy oszacowano liczebność populacji docelowej na podstawie wskaźników dotyczących rozpowszechnienia (ok. 35/100 000 osób w przypadku guzów GEP, ok. 3,65/100 000 osób w przypadku guzów GEP-NET) oraz zachorowalności (około 5,76/100 000 osób w przypadku guzów GEP). Jako źródła danych podano rejestr *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) oraz publikacje: Yao 2008 dotyczące guzów NET w populacji USA, Hauso 2008 porównującą epidemiologię guzów neuroendokrynnych w populacjach Ameryki Północnej oraz Norwegii, Ellis 2010 dotyczącą wskaźników zapadalności na GEP-NET w Anglii. Oszacowano, iż 70% guzów neuroendokrynnych stanowią guzy GEP. Rozpowszechnienie guzów GEP-NET w Polsce oszacowano na podstawie danych pochodzących z publikacji Szczeklik 2010 oraz danych GUS. Zgodnie z opublikowanymi danymi (Korse 2013, Ćwikła 2007, Garcia-Carbonero 2010) założono, iż 7-13% guzów GEP-NET stanowią guzy GEP-NET nieznanego pochodzenia. Wg publikacji Spigel 2009 oraz Hainsworth 2015, dobrze zróżnicowane (stadium G1 i G2) guzy neuroendokrynnego nieznanego pochodzenia stanowią większość guzów GEP-NET. Na podstawie publikacji Catena 2011 oszacowano, iż stanowią one 69,5% wszystkich przypadków. Wnioskodawca przyjął ww. założenia i oszacował populację docelową na 55 pacjentów. W modelu przedstawionym w AWB wnioskodawcy założono stopniowe (liniowe) włączanie pacjentów w ciągu roku – w każdym cyklu, tj. co 4 tygodnie w danym roku włączana do leczenia jest identyczna liczba pacjentów.

Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej zostało wykonane w AWB wnioskodawcy w rozdz. 3.1.2., tab. 5.

Koszty

Wnioskodawca w AWB uwzględnił tylko koszty nabycia preparatów wnioskowanej technologii lekowej Somatuline Autogel i komparatora – Sandostatin LAR. Nie analizowano innych kosztów, gdyż wg wnioskodawcy oceniane technologie nie różnią się między sobą w zakresie podania i monitorowania. Ze względu na brak danych potrzebnych do wnioskowania o różnicach w bezpieczeństwie leczenia pomiędzy ocenianymi technologiami, nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Zdaniem analityków AOTMiT jest to słuszne podejście.

Koszty lanreotydu (Somatuline Autogel)

Koszt wnioskowanej technologii lekowej został oszacowany na podstawie ceny przekazanej przez wnioskodawcę. Założono, iż proponowana cena nie ulegnie zmianie przez okres obowiązywania decyzji refundacyjnej. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Ceny opakowania lanreotydu (Somatuline Autogel) uwzględnione w AWB wnioskodawcy

Lek	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg			
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg			
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg			

Wnioskodawca zgodnie z danymi ChPL ustalił schemat dawkowania lanreotydu w leczeniu guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) wynoszący 120 mg co 28 dni. W ChPL Somatuline Autogel dla wnioskowanego wskazania nie wyodrębniono subpopulacji, w której schemat dawkowania jest inny. W związku z powyższym wnioskodawca przyjął, iż preparat Somatuline Autogel 120 mg jest preparatem pierwszego wyboru, a koszt 1 cyklu leczenia w najbardziej prawdopodobnym wariantcie scenariusza nowego wynosi

Wniosek o objęcie refundacją lanreotydu obejmuje także preparaty Somatuline Autogel 90 mg oraz Somatuline Autogel 60 mg. Wnioskodawca wskazał, iż jest to działanie mające na celu zapewnienie pacjentowi kontynuacji terapii leczenia lanreotydem, w sytuacji gdy zabraknie preparatu zawierającego 120 mg. Wnioskodawca uwzględnił powyższą okoliczność w scenariuszu maksymalnym,

Dla tego wariantu koszt 1 cyklu leczenia wnioskowaną technologią lekową wynosi

Tabela 30. Koszt 1 cyklu leczenia lanreotydem

Wariant	Zastosowana kombinacja	Koszt 1 cyklu [zł] bez RSS	Koszt 1 cyklu [zł] z RSS
najbardziej prawdopodobny/ minimalny	preparat 120 mg		

Wariant	Zastosowana kombinacja	Koszt 1 cyklu [zł] bez RSS	Koszt 1 cyklu [zł] z RSS
maksymalny	Preparat 60 mg, 90 mg, 120 mg: wycena 1 cyklu na podstawie średniego kosztu 1 mg lanreotydu ważonego udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów Somatuline Autogel		

Koszty oktreotydu (Sandostatin LAR)

Wnioskodawca oszacował koszt oktreotydu na podstawie danych sprzedażowych oraz kwot refundacji z DGL za okres od stycznia do sierpnia 2015 r. W analizowanym wskazaniu refundowane są 3 opakowania preparatu Sandostatin LAR.

Wnioskodawca zgodnie z danymi ChPL ustalił schemat dawkowania oktreotydu w leczeniu guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) wynoszący 30 mg co 28 dni. W ChPL Sandostatin LAR dla wnioskowanego wskazania wyodrębniono subpopulację pacjentów z niewydolnością wątroby, która wymaga indywidualnego dostosowania dawki. W związku z powyższym w AWB wnioskodawcy założono, że opakowanie zawierające 30 mg oktreotydu jest preparatem bazowym i obliczony dla tego wariantu koszt 1 cyklu leczenia oktreotydem wynosi 4984,76 zł. Założono, iż sytuacja w której należy indywidualnie dostosować dawkę oktreotydu zostanie uwzględniona w scenariuszu maksymalnym, w którym przyjęto, iż poszczególne preparaty oktreotydu (10, 20 i 30 mg) będą stosowane w analizowanym wskazaniu w proporcji oszacowanej na podstawie danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2015 r. Dla tego wariantu koszt 1 cyklu leczenia komparatorem wynosi 4733,98 zł.

Tabela 31. Koszt 1 cyklu leczenia oktreotydem

Wariant	Zawartość preparatu	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Udział w rynku sprzedaży	Koszt 1 cyklu [zł]
najbardziej prawdopodobny/minimalny	30 mg	1980	9 872 174	100%	4984,76
Średnia ważona udziałami:					4984,76
maksymalny	30 mg	1980	9 872 174	80,1%	4984,76
	20 mg	492	1 835 443	19,9%	3734,37
	10 mg	2	4 102	0,1%	2051,22
Średnia ważona udziałami:					4733,98

Instrument dzielenia ryzyka



6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	55	110

Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Min. 38 Prawd. 55 Max. 71	Min. 76 Prawd. 110 Max. 142

*Wielkość populacji pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku w AWB jest tożsama z wielkością populacji docelowej.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (scenariusz najbardziej prawdopodobny)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty pozostałe*	1 766 699 zł	4 569 866 zł	1 766 699 zł	4 569 866 zł
Koszty sumaryczne	1 766 699 zł	4 569 866 zł	1 766 699 zł	4 569 866 zł
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	945 245 zł	2 445 036 zł		
Koszty pozostałe	760 635 zł	1 967 512 zł	760 635 zł	1 967 512 zł
Koszty sumaryczne	1 705 880 zł	4 412 548 zł		
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	945 245 zł	2 445 036 zł		
Koszty pozostałe	-1 006 063 zł	-2 602 354 zł	-1 006 063 zł	-2 602 354 zł
Koszty sumaryczne	-60 819 zł	-157 318 zł		

*Koszty pozostałe rozumiane jako koszt obecnie refundowanej w danym wskazaniu technologii medycznej – oktreotydu.

W wariancie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Somatuline Autogel (lanreotyd) spowoduje oszczędności płatnika publicznego na poziomie 60 819 zł w I roku oraz 157 318 zł w II roku.

W wariancie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Somatuline Autogel (lanreotyd) spowoduje

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowanie liczebności populacji zostało przeprowadzone na podstawie danych pochodzących z rejestru SEER, danych GUS, danych epidemiologicznych oraz wiarygodnych publikacji naukowych. Zgadzają się także z oszacowaniem liczebności populacji pacjentów podane przez eksperta
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK/?	Przyjęto 2 letni horyzont, zgodny z wytycznymi Agencji, lecz nie podano uzasadnienia.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	W AWB wnioskodawcy uwzględniono dane pochodzące z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Na dzień złożenia wniosku dostępne było nowe obwieszczenie z dnia 25.02.2016 r., w którym cena preparatu Somatuline Autogel 60 mg jest niższa, aczkolwiek nie wpływa to na dalszą analizę wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	


Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie dla wszystkich założeń dotyczących zmian w analizowanym rynku leków, opierając oszacowania na aktualnych danych sprzedażowych DGL.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA, nie otrzymano danych od NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowane we wniosku wielkości dostaw, w przypadku objęcia refundacją pokrywają zużycie produktu leczniczego wynikające z wyników AWB wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach katalogu chemioterapii.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz: Rozdz. 6.1.1.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca zastosował analizę scenariuszy skrajnych szacując koszty dla wariantów minimalnych i maksymalnych uwzględniając wyniki z RSS oraz bez RSS.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy

- W Polsce istnieje niewiele danych na temat epidemiologii GEP-NET, co znacznie utrudnia oszacowanie liczebności populacji docelowej.
- Oszacowane aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii są wg wnioskodawcy obciążone znacznym ryzykiem błędu.
- W AWB wnioskodawcy zaznaczono, iż analiza przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia perspektywy pacjenta, jest niezgodna z wytycznymi AOTM z 2009 r. Należy jednak zaznaczyć, że objęcie refundacją preparatu Somatuline Autogel nie wiąże się ze współpłaceniem przez świadczeniobiorcę, dlatego też przedstawianie takiej perspektywy nie jest konieczne.

Ograniczenia AWB według analityków AOTMiT

- 

Należy jednak zaznaczyć, że nie wpływa to w istotny sposób na dalsze obliczenia w AWB.
- Oszacowanie udziału lanreotydu w rynku pacjentów rozpoczynających leczenie GEP-NET nieznanego pochodzenia w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej oparto na stosunku sprzedaży Somatuline Autogel 120 mg do sprzedaży Sandostatyn LAR 30 mg który wyniósł odpowiednio 56,9% i 43,1% w wariacie najbardziej prawdopodobnym. Nie uwzględniono przy tym pozostałych preparatów, tj. Somatuline Autogel 90 mg i 60 mg oraz Sandostatyn LAR 20 mg i 10 mg. Wg obliczeń Agencji nie wpłynęło to w istotny sposób na oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę, gdyż biorąc pod uwagę wszystkie dawki stosunek ten wynosi odpowiednio 54,7% i 45,3%.

- W AWB wnioskodawcy w tabeli 7. dotyczącej oszacowania udziału lanreotydu w rynku, podano błędnie oszacowaną sprzedaż oktreotydu w analizowanym wskazaniu wynoszącą 536,25 opakowań, podczas gdy wynosi ona 476,67. Należy jednak zauważyć, że w dokumencie elektronicznym dostarczonym przez wnioskodawcę obliczenia wykonane są prawidłowo, dlatego też należy przypuszczać, że jest to błąd edytorski i nie ma wpływu na dalsze oszacowania.

W opinii analityków AOTMiT przyjęte w AWB wnioskodawcy założenia dotyczące struktury i dynamiki rynku leków stosowanych w leczeniu guzów GEP-NET nieznanego pochodzenia są poprawne. W analizie wykorzystano dane z komunikatów NFZ. Oszacowanie populacji docelowej zostało przeprowadzone na podstawie danych z rejestru SEER, danych epidemiologicznych, danych GUS oraz jest zgodne z oszacowaniami eksperta [REDAKTOWANE]. Model liniowy służący do oszacowania liczebności pacjentów w ustalonym 2-letnim horyzoncie czasowym jest prawidłowo skonstruowany.

Założenia AWB wnioskodawcy są prawidłowo uzasadnione. Przeprowadzono również analizę wariantów skrajnych, w których uwzględniono wartości parametrów opisane w rozdz. 6.1.1

Zdaniem analityków AOTMiT zaproponowany sposób finansowania wnioskowanej technologii lekowej w ramach istniejącej grupy limitowej został dobrze uzasadniony i jest właściwy.

W trakcie oceny modelu AWB wnioskodawcy nie odnaleziono poważnych błędów, które mogłyby mieć wpływ na wnioskowanie analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach AWB przeprowadził analizę wariantów skrajnych przedstawiającą scenariusze maksymalny, minimalny oraz najbardziej prawdopodobny. Wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego przedstawiano w rozdz. 6.2.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (scenariusz minimalny)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz najbardziej prawdopodobny				
Koszty sumaryczne	-60 819 zł	-157 318 zł	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty pozostałe	1 220 628 zł	3 157 362 zł	1 220 628 zł	3 157 362 zł
Koszty sumaryczne	1 220 628 zł	3 157 362 zł	1 220 628 zł	3 157 362 zł
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	1 146 828 zł	2 966 492 zł	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty sumaryczne	1 146 838 zł	2 966 492 zł	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	1 146 838 zł	2 966 492 zł	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe	-1 220 628 zł	-3 157 362 zł	-1 220 628 zł	-3 157 362 zł
Koszty sumaryczne	-73 790 zł	-190 870 zł	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz minimalny vs najbardziej prawdopodobny	-12 971	-33 552	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W wariantcie minimalnym AWB bez uwzględnienia RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Somatuline Autogel spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 74 tys. zł w I roku oraz o 191 tys. zł w II roku finansowania. W porównaniu ze scenariuszem najbardziej

prawdopodobnym AWB następuje spadek wydatków NFZ o ok. 13 tys. zł i 34 tys. zł w odpowiednio I i II roku przyjętego horyzontu czasowego.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (scenariusz maksymalny)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz najbardziej prawdopodobny				
Koszty sumaryczne	-60 819 zł	-157 318 zł		
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty pozostałe	2 304 657 zł	6 446 034 zł	2 304 657 zł	6 446 034 zł
Koszty sumaryczne	2 304 657 zł	6 446 034 zł	2 304 657 zł	6 446 034 zł
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	1 154 302 zł	3 228 537 zł		
Koszty pozostałe	1 149 845 zł	3 216 072 zł	1 149 845 zł	3 216 072 zł
Koszty sumaryczne	2 304 147 zł	6 444 608 zł		
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	1 154 302 zł	3 228 537 zł		
Koszty pozostałe	-1 154 812 zł	-3 229 963 zł	-1 154 812 zł	-3 229 963 zł
Koszty sumaryczne	-510 zł	-1 426 zł		
Scenariusz maksymalny vs najbardziej prawdopodobny	60 309 zł	155 892 zł		

W wariantcie maksymalnym AWB bez uwzględnienia RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Somatuline Autogel spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 510 zł w I roku oraz o 1400 zł w II roku finansowania. W porównaniu ze scenariuszem najbardziej prawdopodobnym AWB następuje wzrost wydatków NFZ o ok. 60 tys. zł i 156 tys. zł w odpowiednio I i II roku przyjętego horyzontu czasowego.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

W opinii analityków AOTMiT, załączona do przedmiotowego wniosku refundacyjnego AWB została wykonana prawidłowo. Wnioskodawca przedstawił uzasadnienia dla przyjętych w ramach obliczeń wartości poszczególnych parametrów. Większość z nich została oszacowana na podstawie odnalezionych publikacji źródłowych, m.in.:

rejestr SEER, opracowań naukowych, publikacji epidemiologicznych, danych GUS oraz obwieszczeń MZ. Tam gdzie było to możliwe, korzystano ze źródeł odnoszących się do populacji polskiej.

Wnioskodawca w AWB przedstawił szczegółowe uzasadnienie dla przyjętych założeń dotyczących sposobu leczenia i finansowania terapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita.

Wyniki analizy wskazują na oszczędności po stronie płatnika publicznego, które wynikają z przejęcia udziałów droższego leku Sandostatin LAR przez tańszy Somatuline Autogel. Szczegółowe wartości zostały przedstawione w rozdz. 6.2 oraz 6.3.2. Objęcie refundacją wnioskowanego preparatu nie będzie miało wpływu na wydatki ponoszone przez pacjentów, gdyż lek będzie wydawany bezpłatnie, a pozostałe koszty utrzymają się na dotychczasowym poziomie, ponieważ droga i sposób podania są takie same w przypadku obu preparatów.

W trakcie oceny modelu AWB wnioskodawcy nie odnaleziono innych poważnych błędów, które mogłyby mieć wpływ na wnioskowanie z analizy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Somatuline Autogel (lanreotyd) w wskazaniu leczenia guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.02.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Somatuline i lanreotide. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących zastosowania lanreotydu (Somatuline Autogel) w leczeniu guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia. Zgodnie z informacjami udostępnionymi na stronach NICE oraz AWMSG obecnie trwa przygotowywanie oceny dotyczącej lanreotydu w zakresie leczenia guzów neuroendokrynych układu pokarmowego (<https://www.nice.org.uk/Search?q=lanreotide>).

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	-	nie
Belgia	75-85%	Maksymalna współpłacenie pacjenta 11,8-7,8 EUR	nie
Bułgaria	Nie wprowadzony do obrotu		
Chorwacja	Nie wprowadzony do obrotu		
Cypr	100%	-	nie
Czechy*	100%	-	nie
Dania	0%	-	nie
Estonia	100%	Tylko w szpitalu, refundowane w ramach ceny procedury	nie
Finlandia	100%	-	nie
Francja	100%	-	nie
Grecja	100%	-	nie
Hiszpania	40%-100%	Zależnie od nadchodzących wskaźników	nie
Holandia	100%	-	nie
Irlandia	100%	-	nie
Islandia	Nie wprowadzony do obrotu		
Liechtenstein	Nie wprowadzony do obrotu		
Litwa**	100%	-	nie
Luksemburg	100%	-	nie
Łotwa	0%	-	nie
Malta	Nie wprowadzony do obrotu		
Niemcy	100%	-	nie
Norwegia	100%	-	nie
Portugalia	100%	Tylko w szpitalu	nie
Rumunia***	100%	Refundacja przy akceptacji Komisji Narodowej	nie
Słowacja****	100%	-	nie
Słowenia	100%	-	nie
Szwajcaria	100%	-	nie
Szwecja	100%	-	nie
Węgry	100%	-	nie
Wielka Brytania	100%	-	nie
Włochy	100%	-	nie

* nie wprowadzony do obrotu w dawce 90 mg

** nie wprowadzony do obrotu w dawkach 60 i 120 mg

*** nie wprowadzony do obrotu w dawkach 60 i 90 mg

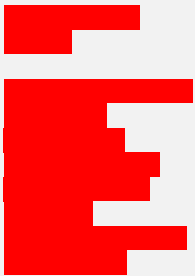
**** nie wprowadzony do obrotu w dawce 90 mg

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Somatuline Autogel jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Nie w każdym kraju finansuje się wszystkie dawki preparatu. W kilku krajach finansowanie wnioskowanej technologii jest ograniczone lub warunkowe. Natomiast w żadnym z ww. krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

10.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 38. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>„W dostępnym piśmiennictwie opublikowano jedno randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne opisujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii lanreotydem u chorych z nowotworami neuroendokrynnymi o nieznanym ognisku pierwotnym. Ta grupa pacjentów stanowi subpopulację chorych zakwalifikowanych do analizy przeżycia wolnego od progresji w badaniu CLARINET. Porównując efekty terapii lanreotydu z placebo stwierdzono wyższą skuteczność względem punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwszorzędowy punkt końcowy – przeżycie wolne od progresji ▪ Dla grupy placebo 18 miesięcy, dla pacjentów leczonych lanreotydem 32,8 miesiąca; p=0,001 ▪ Odsetek pacjentów bez progresji, oceniany po 24 miesiącach ▪ Dla grupy placebo 33% chorych bez progresji, dla pacjentów leczonych lanreotydem – 65% chorych bez progresji ▪ Redukcja ryzyka progresji wyniosła 56% ▪ Redukcja stężenia chromograniny >50% w stosunku do stężenia wyjściowego <p>Pacjenci z grupy placebo, u których stwierdzono progresję, po otrzymaniu lanreotydu Autogel 120 uzyskali stagnację choroby nowotworowej. Są to dowody na antyproliferacyjne działanie leku. Analiza działań ubocznych leku nie wykazała istotnej toksyczności. Zdarzenia niepożądane, które występowały częściej wśród chorych leczonych lanreotydem to zawroty głowy, biegunka i ból brzucha. Można więc stwierdzić, że terapia jest dobrze tolerowana.”</p>	-	<p>„Chorzy z rozpoznaniem przerzutowym nowotworem neuroendokrynnym z nieznanego ogniska pierwotnego stanowią trudną terapeutycznie grupę chorych. Leczenie bowiem powinno być profilowane nie tylko wg stopnia zaawansowania i zróżnicowania histologicznego, ale również wg pierwotnej lokalizacji nowotworu. Jest to szczególnie istotne w Polsce, gdzie terapia tergetowa sutentem i everolismusem jest refundowana przez NFZ tylko dla pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym trzustki. Stąd wyraźnie uszczupła się pula dostępnej farmakoterapii dla chorych z nowotworem o nieznanym ognisku pierwotnym. Wśród leków dostępnych dla nowotworów o stopniu zróżnicowania histologicznego G1 i G2 pozostaje więc bioterapia analogami somatostatyny ewentualnie interferonem, natomiast dla raków (G3) – chemioterapia. Mając na uwadze korzystne dla terapii lanreotydem wnioski z badania Clarinet, uważam iż lek powinien być w pełni dostępny dla tej grupy chorych. Wnioskuje więc o refundację leku, gdyż aktualna cena rynkowa jest ceną zaporową dla naszych pacjentów.”</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. Andrzej Lewiński</p> <p>KK w dziedzinie endokrynologii, Kierownik Kliniki Endokrynologii i Chorób Metabolicznych UM</p>	<p>„Lanreotyd jest analogiem somatostatyny hamującym patologiczne uwalnianie hormonów w guzach hormonalnie czynnych, w tym guzach neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. Skutecznie hamuje wydzielanie m.in. hormonu wzrostu, prolaktyny, tyreotropiny, serotoniny, gastryny, VIP, glukagonu, GHRH, insuliny. Wykazuje również działanie antyproliferacyjne, hamujące progresję nowotworu i jest stosowany do łagodzenia objawów związanych z produkcją hormonów przez guz, do przygotowania bezpiecznego przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, a u chorych z niepowodzeniem leczenia operacyjnego bądź brakiem możliwości jego przeprowadzenia, pozwala na skuteczne leczenie objawów, przy jednoczesnym hamowaniu progresji choroby z uwagi na podkreślone już antyproliferacyjne działanie leku. W związku z tym efektem antyproliferacyjnym towarzyszącym hamowaniu patologicznej sekrecji hormonów, zastosowanie leku jest wskazane także u chorych z guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wydzielającymi hormony inne niż określone w ChPL, niewykazującymi jawnej klinicznie czynności hormonalnej. Wszystkie te cechy powodują, że lek jest skuteczny w leczeniu guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych, również tych o nieznanym pochodzeniu. W tym ostatnim wskazaniu lek powinien być także finansowany ze środków publicznych.”</p>	<p>„Nie znam takich przyczyn.”</p>	<p>„Wobec udowodnionych faktów, iż stosowanie leku przedłuża życie chorych, że poprawia jego jakość, zmniejszając objawy hipersekcji czy też, że umożliwia bezpieczne przeprowadzenie operacji – również w zakresie przerzutów do wątroby – finansowania tego leczenia ze środków publicznych we wskazaniu „leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia” jest dla mnie całkowicie uzasadnione.”*</p>

*Komentarz analityków AOTMiT: W AKL wnioskodawcy nie wykazano wpływu wnioskowanej technologii na OS

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094416;
- Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094515;
- Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094614;

we wskazaniu: „Leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia”, został przekazany do Agencji dnia 15 stycznia 2016 r. pismem znak: PLR.4600.143.2016.KWA. w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345).

Problem zdrowotny

Nowotwory neuroendokryne (ang. *neuroendocrine neoplasms* – NEN, stosowane zamiennie z ang. *neuroendocrine tumors* – NET) stanowią heterogenną grupę nowotworów rozwijających się z systemu endokrynnego (wewnątrzwydzielniczego). Nowotwory neuroendokryne przewodu pokarmowego (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors* – GEP-NEN) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki.

Roczną zapadalność na nowotwory neuroendokryne szacuje się na 30/1000 000 osób. Około 70% tych nowotworów to guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP-NET). Stanowią one 2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego.

Alternatywne technologie medyczne

Wybrana alternatywna technologia lekowa (oktreotyd) stanowi aktualną praktykę kliniczną w świetle polskich i zagranicznych rekomendacji dotyczących postępowania terapeutycznego w danym wskazaniu. Ponadto wybrany komparator jest lekiem refundowanym, przez co spełnia wymogi określone § 4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania oceniające skuteczność lanreotydu (CARINED) i oktreotydu (PROMID) względem placebo. Należy zaznaczyć, iż większość ocenianych PK z włączonych badań klinicznych dotyczyła populacji szerszej niż wnioskowana. Jedynie dla punktu końcowego PFS z badania CLARINET przedstawiono wyniki dla subpopulacji chorych (n=15) zgodnych z populacją wnioskowaną. W badaniu CLARINET mediana PFS w grupie lanreotydu nie została osiągnięta. Natomiast mediana PFS w grupie placebo wyniosła 18 miesięcy. Hazard względny PFS w grupie lanreotydu względem grupy placebo wyniósł: HR=0,47 95%CI=(0,30; 0,73), z czego wynika, że w grupie stosującej lanreotyd ryzyko progresji choroby lub zgonu w ciągu 96 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku zmniejszyło się o 53%. Biorąc pod uwagę subpopulację pacjentów z nieznanym pierwotnym umiejscowieniem guza leczonych lanreotydem, (n=15) nie osiągnięto mediany czasu przeżycia, z kolei u pacjentów przyjmujących placebo (n=11) mediana czasu przeżycia wyniosła 15 miesięcy. Należy zwrócić uwagę, iż wnioskowanie na podstawie tak małej liczby pacjentów jest obarczone dużą niepewnością. Z kolei w badaniu PROMID medianę czasu do progresji lub zgonu wyniosła 14,3 miesiąca, a w grupie placebo 6 miesięcy. Na podstawie wyników badań CLARINET i PROMID wnioskodawca przedstawił porównanie skuteczności lanreotydu i oktreotydu w postaci tabelarycznego zestawienia wyników. Obie interwencje lanreotyd/oktreotyd wpłynęły na wydłużenie czasu do progresji choroby względem placebo. Pomimo, że przeanalizowane dane pochodzą z poprawnych metodologicznie badań RCT, a ich jakość została oceniona jako wysoka (5 pkt w skali Jadad), nie są to badania bezpośrednio porównujące lanreotyd z oktreotydem (head-to-head). W związku z tym wnioski płynące z analizy bazują jedynie na zestawieniu wyników z porównań obu substancji z placebo. Wnioskowanie na podstawie przedstawionych danych o różnicy w zakresie skuteczności lanreotydu i oktreotydu w populacji docelowej jest obciążone znaczną niepewnością.

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa lanreotydu względem placebo analizowano na podstawie wyników badania CLARINET. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów to: biegunka, ból brzucha, kamica żółciowa, wzdęcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, nudności, wymioty, ból głowy, letarg, hiperglikemia, obniżenie poziomu enzymów trzustkowych.

Zgodnie z ChPL Somatuline Autogel najczęściej występujące działania niepożądane podczas leczenia lanreotydem to zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (najczęściej zgłaszano przemijającą biegunkę i ból brzucha, zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego), kamicy żółciową (często bezobjawową) oraz reakcje w miejscu podania (ból, guzek lub stwardnienie).

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż wnioskodawca odstąpił od wykonania porównania pośredniego dotyczącego bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Zdaniem analityków AOTMiT takie porównanie, pomimo oczywistych ograniczeń wynikających z heterologiczności danych, pozwoliło by na wnioskowanie o różnicach w bezpieczeństwie ocenianej cząsteczki i komparatora.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) załączonej do ocenianego wniosku refundacyjnego jest porównanie kosztów związanych z stosowaniem lanreotydu (preparaty Somatuline Autogel) i oktreotydu (preparat Sandostatin LAR) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita. W ocenie ekonomicznej zastosowano analizę minimalizacji kosztów. Przyjęto 96 tyg. horyzont czasowy.

W wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, koszt leczenia lanreotydem oszacowano na: [redacted] zł, natomiast dla oktreotydu na: 94 954,72 zł. Różnica kosztów wynosi [redacted] zł na korzyść wnioskowanej technologii lekowej.

W wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, koszt leczenia lanreotydem oszacowano na: [redacted] zł, natomiast dla oktreotydu na: 94 954,72 zł. Różnica kosztów wynosi [redacted] na korzyść wnioskowanej technologii lekowej.

Wnioskodawca zgodnie zapisami Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych zamiast oszacowania ceny progowej w odniesieniu do aktualnie obowiązującej wartości proggu = 125 966 zł, przedstawił oszacowanie ceny zbytu netto zgodnej z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Cena ta jest wyższa od wnioskowanej ([redacted]) i wynosi:

- bez RSS 4395,73 zł;
- z RSS [redacted] zł.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatów Somatuline Autogel stosowanych w chemioterapii we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia. Wnioskodawca w AWB przedstawił szczegółowe uzasadnienie dla przyjętych założeń dotyczących sposobu leczenia i finansowania terapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita. Wyniki analizy wskazują na oszczędności po stronie płatnika publicznego, zarówno z uwzględnieniem RSS, jak i bez.

Podstawowym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność dotycząca wielkości oszacowanej populacji docelowej. W analizie uwzględniono dostępne dane epidemiologiczne, co może nie odzwierciedlać stanu rzeczywistego. Jednakże, należy podkreślić, iż oszacowane wartości są zbieżne z szacunkami otrzymanymi od eksperta.

W trakcie oceny modelu AWB wnioskodawcy nie odnaleziono innych poważnych błędów, które mogłyby mieć wpływ na wnioskowanie z analizy, zaś załączony model pozwalał na ocenę oraz weryfikację przeprowadzonych oszacowań.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących zastosowania lanreotydu (Somatuline Autogel) w leczeniu guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Caplin 2014	Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruszniewski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. <i>N Engl J Med</i> . 2014 Jul 17;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.
Caplin 2016	Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. <i>Endocr Relat Cancer</i> . 2016 Mar;23(3):191-9.
Rinke 2009	Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. <i>J Clin Oncol</i> . 2009 Oct 1;27(28):4656-63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510. Epub 2009 Aug 24.
Rinke 2010	Rinke A(1), Ricci S, Bajetta E, Jelic S. Pharmacological therapy of Neuroendocrine Tumors. <i>Tumori</i> . 2010 Sep-Oct;96(5):847-57.
Sidéris 2012	Sidéris L, Dubé P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in Neuroendocrine Tumors. <i>Oncologist</i> . 2012;17(6):747-55. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0458. Epub 2012 May 24.
Yadegarfar 2013	G Yadegarfar, L Friend, L Jones, Validation of the EORTC QLQ-GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. <i>British Journal of Cancer</i> (2013) 108, 301–310.
Bezemer 2012	Bezemer ID, Penning FJA, Brulais S., Characteristics of long-acting somatostatin (ssa) use in gastroentero-pancreatic neuroendocrine (gep-net) tumors in the Netherlands. <i>value in health</i> 15 (2012) a2777 – a575
Orlewska 2014	Orlewska E., Bednarczuk T., Kaminski G., LanroNET, a non-interventional, prospective study to assess the resource utilization and cost of lanreotide autogel 120 mg in Polish patients with neuroendocrine tumors – results of interim analysis; <i>Contemp Oncol (Pozn)</i> 2014; 18 (6): 442–447
Yao 2008	Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after „carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. <i>Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 2008; 26(18):3063–3072
Hauso 2008	Hauso, O, Gustafsson, BI i Kidd, M i wsp. Neuroendocrine Tumor Epidemiology, Contrasting Norway and North America. <i>Cancer</i> . 2008, 113, 2655-2664.
Ellis 2010	Ellis, L, Shale, MJ i Coleman, MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2010, 105, 2563-2569
Korse 2013	Korse C.M., Taal B.G., Velthuysen M.L.F., Visser O., Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: Experience of two decades of cancer registry, <i>European Journal of Cancer</i> (2013) 49, 1975– 1983
Ćwikła 2007	Ćwikła JB1, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski KG, Cichocki A, Zgliczynski W, Stepień K, Seklecka N, Durlik M, Malkowski B, Walecki J., Diagnostic imaging approach to gastro-entero-pancreatic carcinomas of neuroendocrine origin - single NET center experience in Poland, <i>Neuro Endocrinol Lett</i> . 2007 Dec;28(6):789-800
Garcia-Carbonero 2010	Garcia-Carbonero R. , Capdevila J., Crespo-Herrero G., J. Díaz-Pérez A., Martínez del Prado M. P., Alonso Orduña V., Sevilla-García I., Villabona-Artero C., Beguiristain-Gómez A., Llanos-Muñoz M., Marazuela M., Alvarez-Escola C., Castellano D., Vilar E., Jiménez-Fonseca P., Teulé A., Sastre-Valera J., Benavent-Viñuelas M., Monleon A. and Salazar R., Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE), <i>Annals of Oncology</i> (2010) 21 (9): 1794-1803
Spigel 2009	Spigel D.R., Hainsworth J.D., Greco F.A., Neuroendocrine Carcinoma of Unknown Primary Site, <i>Seminars in Oncology</i> , Vol 36, No 1, February 2009, 52-59.
Hainsworth 2015	Hainsworth J.D., Greco F.A., Strosberg J.R, Neuroendocrine cancer of unknown primary site, publikacja online: http://sinalib.ir/uptodate/contents/mobipreview.htm?40/13/41174/abstract/7 [dostęp: 20.11.2015].

Catena 2011	Catena L, Bichisao E., Milione M., Valente M., Platania M., Pusceddu S., Ducceschi M., Zilembo N., Formisano B., Bajetta E., Neuroendocrine tumors of unknown primary site: gold dust or misdiagnosed neoplasms?, Tumori, 97: 564-567, 2011
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
PTOK 2013	http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_00_poczkowe_ksiazka.pdf http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_08_Nowotwory%20ukladu%20wewnatzwydzielniczego.pdf
NANETS 2013	https://www.nanets.net/sites/default/files/2013NANETSGuidelines_0.pdf
ENETS 2012	www.enets.org/d.f.190.pdf
ESMO 2012	https://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii124.full.pdf

13. Załączniki

Zał. 1. Analiza efektywności klinicznej dla leku Somatuline Autogel stosowanego w leczeniu guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia, [REDACTED], Warszawa, 2015

Zał. 2. Analiza minimalizacji kosztów dla leku Somatuline Autogel stosowanego w leczeniu guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia, [REDACTED], Warszawa, 2015

Zał. 3. Analiza wpływu na budżet dla leku Somatuline Autogel stosowanego w leczeniu guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia, [REDACTED], Warszawa, 2015