



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Ocena zasadności wprowadzenia zmian w grupach  
limitowych dla produktów leczniczych zawierających  
substancje czynne: octreotidum i lanreotidum**

Opracowanie dla Rady Przejrzystości

Nr: OT.4320.22.2018

Data ukończenia: 24 stycznia 2019

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DDD</b>	zdefiniowana dawka dobową / dzienna leku (ang. defined daily dose)
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>ENETS</b>	European Neuroendocrine Tumor Society
<b>GEP-NET</b>	guzy neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors)
<b>HR</b>	ryzyko względne (ang. hazard ratio)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji (ang. progression-free survival)
<b>PNNT</b>	Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych (ang. Polish Network of Neuroendocrine Tumours)
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>Technologia</b>	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
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>7</b>
2.1. Historia korespondencji w sprawie .....	7
2.2. Interwencje stanowiące przedmiot zlecenia .....	7
2.3. Obecne warunki refundacji .....	12
2.4. Proponowane warunki refundacji .....	13
<b>3. Porównanie wielkości kosztów uzyskania podobnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego .....</b>	<b>15</b>
3.1. Uzasadnienie w odniesieniu do zasad tworzenia grup limitowych .....	15
3.1.1. Podstawa prawna .....	15
3.1.2. Dowody dotyczące efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego .....	15
3.1.2.1. Akromegalia .....	15
3.1.2.2. Nowotwory neuroendokryne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe oraz objawy nowotworów neuroendokrynych .....	17
3.1.2.3. Farmakokinetyka .....	21
3.2. Metodyka .....	22
3.2.1. Refundacja apteczna .....	23
3.2.2. Chemioterapia .....	25
3.3. Wyniki porównania .....	27
3.4. Komentarz Agencji .....	28
<b>4. Analiza konsekwencji finansowych proponowanej zmiany .....</b>	<b>29</b>
4.1. Metodyka .....	29
4.1.1. Wariant 1 .....	30
4.1.2. Wariant 2 .....	33
4.1.3. Wariant 3 .....	35
4.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	37
4.2.1. Wariant 1 .....	37
4.2.1. Wariant 2 .....	38
4.2.1. Wariant 3 .....	38
4.3. Komentarz Agencji .....	39
<b>5. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>40</b>
<b>6. Źródła .....</b>	<b>43</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>45</b>

## 1. Informacje o zleceniu

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego zlecenie

20.11.2018  
PLR.4604.841.2018.JKB

Wyjaśnienie do pisma zlecającego:  
10.01.2019  
PLR.4604.841.2018.1.JKB

Przedmiot wniosku (art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach) – zlecenie dotyczy oceny zasadności wprowadzenia zmian w grupach limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne octreotidum i lanreotidum.

Oceniane technologie i podmioty odpowiedzialne:

Produkt leczniczy	Substancja czynna	Postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
Somatuline Autogel	lanreotidum	roztwór do wstrzykiwań 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	Ipsen Pharma
Somatuline Autogel	lanreotidum	roztwór do wstrzykiwań 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	Ipsen Pharma
Somatuline Autogel	lanreotidum	roztwór do wstrzykiwań 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094416	Ipsen Pharma
Somatuline PR	lanreotidum	proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań 30 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz.po 3 ml + 2 igły	5909990420711	Ipsen Pharma
Sandostatin	octreotidum	roztwór do wstrzykiwań 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	Novartis Poland Sp. z o.o.
Sandostatin	octreotidum	roztwór do wstrzykiwań 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	Novartis Poland Sp. z o.o.
Sandostatin LAR	octreotidum	proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	Novartis Poland Sp. z o.o.
Sandostatin LAR	octreotidum	proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	Novartis Poland Sp. z o.o.
Sandostatin LAR	octreotidum	proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	Novartis Poland Sp. z o.o.

Kategoria dostępności refundacyjnej ocenianych leków (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Leki, dostępne w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Somatuline Autogel 120 mg i 90 mg, Sandostatin 100 µg/ml i 50 µg/ml, Sandostatin LAR 10 mg, 20 mg i 30 mg)
- Leki, stosowane w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Somatuline Autogel 120 mg, 90 mg i 60 mg, Somatuline PR, Sandostatin 100 µg/ml i 50 µg/ml, Sandostatin LAR 10 mg, 20 mg i 30 mg)

---

Proponowana zmiana:

- utworzenie odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz utrzymania odrębnych grup limitowych dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją w ramach listy aptecznej,
  - utrzymania wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją w ramach listy aptecznej,
  - utrzymanie wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz odrębnych grup limitowych dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją w ramach listy aptecznej.
-

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Historia korespondencji w sprawie

Pismem z dnia 20 listopada 2018 roku, znak PLR.4604.841.2018.JKB (data wpływu do AOTMiT 30 listopada 2018 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm.) zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji, o której mowa w art. 15 ust 3 pkt 1 i 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie oceny zasadności:

- utworzenia odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz utrzymania odrębnych grup limitowych dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją w ramach listy aptecznej,
- utrzymania wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz wyodrębnienia odrębnych grup limitowych dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją w ramach listy aptecznej,
- utrzymania wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz odrębnych grup limitowych dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją w ramach listy aptecznej.

Agencja pismem z dnia 5 grudnia 2018 roku, znak OT.4320.22.2018.2.MPa, zwróciła się do Ministra Zdrowia z prośbą o doprecyzowanie punktu drugiego przesłanego zlecenia. Ministerstwo Zdrowia pismem znak PLR.4604.841.2018.1.JKB (data wpływu do AOTMiT 10.01.2018 r.) doprecyzowało, że punkt drugi zlecenia powinien mieć brzmienie:

- utrzymania wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją w ramach listy aptecznej.

### 2.2. Interwencje stanowiące przedmiot zlecenia

Charakterystykę refundowanych produktów leczniczych zawierających lanreotyd i oktreotyd przedstawiono w tabeli poniżej.

Lanreotyd i oktreotyd należą do grupy analogów somatostatyny i mają analogiczny mechanizm działania. Hamują one patologicznie zwiększone wydzielanie hormonów wzrostu (ang. growth hormone, GH), a w przypadku leczenia hormonalnie czynnych guzów tj. wątroby, żołądka, jelit czy trzustki, analogi somatostatyny, na skutek różnorodnych właściwości hormonalnych, łagodzą wiele objawów klinicznych.

Lanreotyd w refundacji dostępny jest w produktach podawanych podskórnie (Somatuline Autogel) lub domięśniowo (Somatuline PR), natomiast oktreotyd dostępny jest w produktach do podania podskórnego/dożylnego (Sandostatin) lub podania domięśniowego (Sandostatin LAR).

Produkty Sandostatin LAR (oktreotyd) i Somatuline PR (lanreotyd) mają postać proszku, który przed podaniem należy rozpuścić w celu otrzymania zawiesiny. Natomiast Somatuline Autogel (lanreotyd) oraz Sandostatin (oktreotyd) mają postać roztworu gotowego do wstrzykiwań.

Leków tych nie można stosować u pacjentów z nadwrażliwością na somatostatynę, pochodne peptydy i substancje pomocnicze.

**Tabela 1. Charakterystyka produktów leczniczych zawierających substancje czynne tj. lanreotyd i oktreatyd refundowanych w ramach grup limitowych: 79.0, 79.1, 1026.0**

Substancja czynna	Lanreotyd		Oktreatyd	
Produkt leczniczy	Somatuline Autogel (60, 90 i 120 mg)	Somatuline PR	Sandostatin (50 i 100 µg/ml)	Sandostatin LAR (10, 20 i 30 mg)
Kod ATC	H01CB03 (grupa farmakoterapeutyczna: hormony podwzgórza, somatostatyna i analogi)		H01CB02 (grupa farmakoterapeutyczna: somatostatyna i jej analogi)	
Mechanizm działania	Lanreotyd i oktreatyd są cyklicznymi oktapeptydami, analogami somatostatyny, o silniejszym i dłuższym działaniu niż somatostatyna. Są to inhibitory różnych funkcji endokrynnych, neuroendokrynnych, egzokrynnych oraz parakrynnych.		Lanreotyd i oktreatyd są cyklicznymi oktapeptydami, analogami somatostatyny, o silniejszym i dłuższym działaniu niż somatostatyna. Są to inhibitory różnych funkcji endokrynnych, neuroendokrynnych, egzokrynnych oraz parakrynnych.	
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzyknięć w ampułko-strzykawce; Dawki: 60, 90, 120 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu; Dawka 30 mg w 1 ml	Roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji; Dawka: 50, 100 µg w 1 ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; Dawka: 10 mg, 20 mg, 30 mg w fiolce
Droga podania	Wstrzykiwać głęboko <u>podskórn</u> ie w górny zewnętrzny kwadrant pośladka lub w górną zewnętrzną część uda.	Lek podaje się w iniekcjach <u>domięśniowych</u> w górny zewnętrzny kwadrant pośladka.	Sandostatin może być bezpośrednio stosowany we wstrzyknięciu <u>podskórnym</u> lub w infuzji <u>dożyln</u> ej po rozcieńczeniu	Sandostatin LAR może być podawany wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu <u>domięśniowym</u> .



Substancja czynna	Lanreotyd		Oktreotyd	
Produkt leczniczy	Somatuline Autogel (60, 90 i 120 mg)	Somatuline PR	Sandostatin (50 i 100 µg/ml)	Sandostatin LAR (10, 20 i 30 mg)
<b>Wskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Długotrwałe leczenie 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</li> <li>Leczenie objawów związanych z akromegalią</li> <li>Leczenie 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</li> <li>Leczenie objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Długotrwałe leczenie akromegalii. Gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) pozostaje nieprawidłowy po operacji i (lub) radioterapii oraz u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i (lub) zastosowanie radioterapii</li> <li>Leczenie objawów klinicznych rakowiaka</li> <li>Leczenie pierwotnych gruczolaków przysadki mózgowej odpowiedzialnych za nadczynność tarczycy. Przygotowanie do zabiegów chirurgicznych i (lub) radioterapii lub ich uzupełnienie oraz przypadki, gdy wymienione metody są niewskazane</li> <li>Leczenie przetok przewodu pokarmowego po zabiegu chirurgicznym: prostych, zewnętrznych przetok trzustkowych, dwunastniczych lub jelita cienkiego</li> <li>Leczenie paliatywne objawów klinicznych związanych z niedrożnością górnego odcinka przewodu pokarmowego spowodowaną rozszewm procesu nowotworowego do otrzewnej u pacjentów zdyskwalifikowanych do leczenia operacyjnego, jako uzupełnienie terapii innymi produktami stosowanymi w terapii objawowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie objawowe i zmniejszanie stężenia GH i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. IGF-1) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające. Sandostatin jest również wskazany w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane bądź u pacjentów odmawiających poddania się takiemu leczeniu lub będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem pełnych efektów radioterapii</li> <li>Łagodzenie objawów spowodowanych hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, takimi jak rakowiaki z cechami zespołu rakowiaka</li> <li>Zapobieganie powikłaniom po operacjach trzustki</li> <li>Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH: <ul style="list-style-type: none"> <li>gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i (lub) radioterapii;</li> <li>u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie;</li> <li>- u pacjentów napromienianych, aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii</li> <li>Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, np. rakowiakami z cechami zespołu rakowiaka</li> <li>Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita</li> <li>Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH: <ul style="list-style-type: none"> <li>gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i (lub) radioterapii;</li> <li>u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie;</li> <li>- u pacjentów napromienianych, aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność</li> </ul> </li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Akromegalia i leczenie objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi od 60 do 120 mg podawana co 28 dni.</p> <p>Na przykład u pacjentów leczonych uprzednio produktem Somatuline PR w dawce 30 mg co 14 dni, początkowa</p>	<p><u>Akromegalia</u></p> <p>Na początku leczenia produktem Somatuline PR, należy podawać domięśniowo jedną dawkę 30 mg co 14 dni. W przypadku niedostatecznej reakcji na lek, ocenianej na podstawie stężenia hormonu wzrostu (GH) i IGF-1 (pomiaru należy dokonać przed następnym</p>	<p><u>Akromegalia</u></p> <p>Początkowo podaje się dawkę od 0,05 do 0,1 mg we wstrzyknięciu podskórnym (s.c.), co 8 lub co 12 godzin. Dla większości pacjentów optymalna dawka dobową wynosi 0,3 mg. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 1,5 mg.</p>	<p><u>Akromegalia</u></p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia od podawania leku w dawce 20 mg co 4 tygodnie przez 3 miesiące. U pacjentów, u których po 3 miesiącach objawy kliniczne i parametry biochemiczne (GH; IGF-1) nie są całkowicie kontrolowane (stężenia GH nadal są większe niż 2,5 mikrogramy/l),</p>

Substancja czynna	Lanreotyd		Oktreotyd	
Produkt leczniczy	Somatuline Autogel (60, 90 i 120 mg)	Somatuline PR	Sandostatin (50 i 100 µg/ml)	Sandostatin LAR (10, 20 i 30 mg)
	<p>dawka produktu Somatuline Autogel powinna wynosić 60 mg co 28 dni, u pacjentów leczonych uprzednio produktem Somatuline PR w dawce 30 mg co 10 dni, początkowa dawka produktu Somatuline Autogel powinna wynosić 90 mg co 28 dni, natomiast u pacjentów leczonych uprzednio produktem Somatuline PR w dawce 30 mg co 7 dni, początkowa dawka produktu Somatuline Autogel powinna wynosić 120 mg co 28 dni.</p> <p>U pacjentów, u których analog somatostatyny zapewnia dobrą kontrolę objawów choroby, produkt Somatuline Autogel można wstrzykiwać w dawce 120 mg co 42 lub co 56 dni. Na przykład, u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę za pomocą produktu Somatuline Autogel w dawce 60 mg podawanej co 28 dni, można kontynuować leczenie produktem Somatuline Autogel w dawce 120 mg podawanej co 56 dni, a u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę podając produkt Somatuline Autogel w dawce 90 mg co 28 dni, można kontynuować leczenie produktem Somatuline Autogel w dawce 120 mg co 42 dni.</p> <p><u>Leczenie 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:</u></p> <p>Zalecana dawka to jedno wstrzyknięcie produktu Somatuline Autogel 120 mg podawane co 28 dni.</p>	<p>wstrzyknięciem), częstość podawania leku można zwiększyć do jednego wstrzyknięcia dawki 30 mg co 10 dni.</p> <p><u>Dawkowanie w rakowiaku i w pierwotnych gruczolakach przysadki mózgowej odpowiedzialnych za nadczynność tarczycy:</u></p> <p>Na początku, należy podawać domięśniowo jedną dawkę 30 mg co 14 dni. W przypadku niedostatecznej reakcji na lek, ocenianej na podstawie objawów klinicznych, częstość podawania leku można zwiększyć do jednego wstrzyknięcia dawki 30 mg co 10 dni.</p> <p><u>Stosowanie w przetokach układu pokarmowego</u></p> <p>Na początku leczenia należy podać, drogą wstrzyknięcia domięśniowego, jedną dawkę w celu oceny odpowiedzi pacjenta. Pacjentom, u których zmniejszenie objętości drenażu przetoki wyniosło co najmniej 50% w ciągu 72 godzin, należy podawać, drogą wstrzyknięcia domięśniowego, jedną dawkę co 10 dni aż do zamknięcia przetoki, lub maksymalnie do trzech dodatkowych wstrzyknięć. Zamknięcie przetoki było obserwowane w przeciągu 14 dni u 50% pacjentów.</p> <p><u>Objawy kliniczne związane z niedrożnością górnego odcinka przewodu pokarmowego spowodowana rozszewem procesu nowotworowego do otrzewnej u pacjentów zdyskwalifikowanych do leczenia operacyjnego</u></p> <p>Zalecane dawkowanie to jedno wstrzyknięcie domięśniowe co 10 dni.</p>	<p><u>Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki:</u></p> <p>Początkowo podaje się dawkę 0,05 mg podskórnie raz lub dwa razy na dobę, dawka może być stopniowo zwiększana do 0,1 do 0,2 mg trzy razy na dobę. W wyjątkowych przypadkach konieczne może okazać się stosowanie większych dawek.</p> <p><u>Powikłania po operacji trzustki</u></p> <p>Dawka 0,1 mg trzy razy na dobę podawana we wstrzyknięciu s.c. przez 7 kolejnych dni, rozpoczynając w dniu operacji przynajmniej na 1 godzinę przed laparotomią.</p> <p><u>Krwawienie z żyłaków żołądkowo-jelitowych</u></p> <p>25 mikrogramów na godzinę przez 5 dni w ciągłej infuzji dożylniej (i.v.). Produkt leczniczy Sandostatin można rozcieńczać roztworem soli fizjologicznej. W przebiegu marskości wątroby produkt leczniczy podawany w ciągłej infuzji dożylniej w dawkach do 50 mikrogramów na godzinę przez 5 dni był dobrze tolerowany.</p> <p><u>Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH</u></p> <p>Na ogół skuteczne dawkowanie to 100 mikrogramów trzy razy na dobę we wstrzyknięciu s.c. Dawkę można dostosować w zależności od odpowiedzi w wydzielaniu TSH i hormonów tarczycy.</p>	<p>można zwiększyć dawkę do 30 mg co 4 tygodnie. Jeśli po 3 miesiącach parametry GH, IGF-1 i (lub) inne objawy nadal nie są zadowolająco kontrolowane podczas podawania dawki 30 mg, można zwiększyć dawkę do 40 mg co 4 tygodnie.</p> <p><u>Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki:</u></p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia od podawania dawki 20 mg produktu leczniczego co 4 tygodnie.</p> <p><u>Guzy neuroendokrynne wywodzące się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita:</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Sandostatin LAR wynosi 30 mg, podawana co 4 tygodnie.</p> <p><u>Leczenie gruczolaków wydzielających TSH:</u></p> <p>Należy rozpocząć od dawki 20 mg podawanej co 4 tygodnie i kontynuować przez 3 miesiące przed ewentualnym dostosowaniem dawki.</p>

Substancja czynna	Lanreotyd		Oktreotyd	
Produkt leczniczy	Somatuline Autogel (60, 90 i 120 mg)	Somatuline PR	Sandostatin (50 i 100 µg/ml)	Sandostatin LAR (10, 20 i 30 mg)
	Leczenie produktem Somatuline Autogel 120 mg należy prowadzić tak długo, jak jest to konieczne w celu kontroli guza.			
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na somatostatynę i pochodne peptydy lub którąkolwiek substancję pomocniczą.		Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	

## 2.3. Obecne warunki refundacji

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018 r. poz. 114) produkty lecznicze zawierające substancje czynne lanreotidum lub octreotidum są refundowane w ramach leków dostępnych w aptece na receptę oraz w ramach chemioterapii.

W ramach leków dostępnych w aptece na receptę w grupie limitowej 79.0 znajdują się dwa produkty lecznicze zawierające lanreotidum (Somatuline Autogel w dawce 120 mg i 90 mg), natomiast w grupie limitowej 79.1 znajduje się 5 produktów leczniczych zawierających octreotidum (Sandostatin w dawce 100 µg/ml i 50 µg/ml oraz Sandostatin LAR w dawce 10 mg, 20 mg i 30 mg). Natomiast w ramach leków stosowanych w chemioterapii w grupie limitowej 1026.0 znajdują się 4 produkty lecznicze zawierające lanreotidum (Somatuline Autogel w dawce 120 mg, 90 mg i 60 mg oraz Somatuline PR w dawce 30 mg) oraz 5 produktów leczniczych zawierających octreotidum (Sandostatin w dawce 100 µg/ml i 50 µg/ml oraz Sandostatin LAR w dawce 10 mg, 20 mg i 30 mg). Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej oraz rozdziale 4.1 raportu.

Produkty lecznicze zawierające lanreotidum i octreotidum łącznie refundowane są w ramach chemioterapii w 77 jednostkach chorobowych (77 osobnych kodów ICD-10). Lanreotyd refundowany jest w 75 jednostkach chorobowych a oktreatyd w 67 jednostkach chorobowych. Jednocześnie obie substancje czynne refundowane są w 65 tych samych jednostkach chorobowych. Szczegóły dotyczące refundowanych wskazań przedstawiono w załączniku nr 1 do niniejszego opracowania.

**Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające lanreotidum lub octreotidum refundowane w ramach listy A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę**

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	<1>Akromegalia <2>Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych <3>Leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami	hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła			
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreatyd	Akromegalia	<1>hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; <2>objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml			
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml		<1>Akromegalia; <2>Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowolająco reagują na leczenie oktreatydem podawanym podskórnym: rakowiak z objawami zespołu rakowiaka, VIPoma, glukagonoma, gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), insulinoma (w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz	
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml			

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją
	wstrzykiwań, 20 mg			w leczeniu podtrzymującym), GRFoma; Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym w celu zahamowania progresji choroby	
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml			

**Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające lanreotidum lub octreotidum refundowane w ramach listy C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii**

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10
Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	1026.0, Analogi somatostatyny	C.37.a.; C.37.b.
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła		
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła		
	Somatuline PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz.po 3 ml + 2 igły		C.37.a.
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml		1026.0, Analogi somatostatyny
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml		
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	C.45.a.; C.45.b.	
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml		
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml		

## 2.4. Proponowane warunki refundacji

Zgodnie z treścią zlecenia w ramach niniejszego raportu zostaną ocenione zasadność oraz konsekwencje finansowe zaistnienia następujących wariantów refundacji produktów leczniczych zawierających lanreotyd i oktreetyd:

- utworzenia odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz utrzymania odrębnych grup limitowych w ramach refundacji aptecznej;
- utrzymania wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz utworzenia wspólnej grupy limitowej w ramach refundacji aptecznej;

- 
- utrzymania wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz utrzymania odrębnych grup limitowych w ramach refundacji aptecznej.

### **3. Porównanie wielkości kosztów uzyskania podobnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego**

#### **3.1. Uzasadnienie w odniesieniu do zasad tworzenia grup limitowych**

##### **3.1.1. Podstawa prawna**

Zgodnie z art. 15. ust. 2 ustawy o refundacji do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
2. podobnej skuteczności.

Ponadto, zgodnie z art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości opartej w szczególności na porównaniu kosztów uzyskiwania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, możliwe jest utworzenie:

1. odrębnej grupy limitowej, jeśli droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna wpływa w istotny sposób na efekt lub dodatkowy efekt zdrowotny,
2. wspólnej grupy limitowej, jeżeli podobny efekt lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskuje się pomimo różnych mechanizmów działania leków.

##### **3.1.2. Dowody dotyczące efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego**

###### **3.1.2.1. Akromegalia**

###### Wcześniejsza Opinia Rady Przejrzystości

Opinią nr 96/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne utworzenie odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum we wskazaniu refundacyjnym akromegalia. Zgodnie z uzasadnieniem opinii, pomimo wspólnego mechanizmu działania obu substancji, praktyka kliniczna poparta opiniami ekspertów wskazuje, że powinowactwo tych leków do receptora somatostatyny może być różne. Może to prowadzić do różnic we wrażliwości na oba analogi oraz różnych odpowiedzi na leczenie. U pacjentów opornych na jeden z analogów wskazana jest próba podania drugiego leku. W opinii Rady Przejrzystości spełniony był więc warunek uzasadniający utworzenie odrębnej grupy limitowej, ponieważ postać farmaceutyczna dwóch analogów somatostatyny (octreotidum vs. lanreotidum) wpływa na uzyskany efekt zdrowotny.

Ponadto w opinii Rady wskazano, że oktreotydu i lanreotydu mimo wspólnego mechanizmu działania różnią się, oprócz działania klinicznego, również tolerancją i profilem działań niepożądanych. Produkty zawierające lanreotydu i oktreotydu różnią się także formacją farmaceutyczną oraz sposobami podania. Różnice w budowie cząsteczek i wynikające z tego różnice powinowactwa do receptorów somatostatynowych oraz inna farmakokinetyka wpływają na efekt zdrowotny obu preparatów. Ponadto w opinii wskazano, że porównanie efektów leczniczych oktreotydu i lanreotydu, po uśrednieniu w całej populacji chorych z akromegalią, wskazuje na podobne efekty terapeutyczne, jednak indywidualnie stwierdza się różnice w skuteczności i tolerancji obu preparatów u poszczególnych pacjentów. Rada Przejrzystości wskazała, że w opinii ekspertów istotne jest zachowanie możliwości stosowania obu dostępnych analogów somatostatyny w praktyce klinicznej, co pozwoli na optymalizowanie terapii i zmniejszy koszty leczenia powikłań odległych i objawów niepożądanych.

Źródło: Opinia RP 96/2012

###### Opinie ekspertów

Celem wydania Opinii RP 96/2012 w 2012 r. przygotowano opracowanie AOTM-OT-434-11/2012 dotyczący oceny zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum we wskazaniu refundacyjnym: akromegalia w ramach refundacji aptecznej. W





toku prac do opracowania z 2012 r. uzyskano opinię dwóch ekspertów klinicznych

Eksperti w swoich opiniach zwrócili uwagę na różnice pomiędzy lanreotydem a oktreotydem w zakresie podania leków, specyfiki działania klinicznego, profilu bezpieczeństwa, farmakokinetyki oraz skuteczności leczenia akromegalii w indywidualnych przypadkach pacjentów. Kluczowe informacje z opinii ekspertów zebrano w tabeli poniżej.

Warto zwrócić uwagę, iż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku obecnie dostępne w refundacji są produkty lecznicze zawierające lanreotyd oraz produkty lecznicze zawierające oktreotyd do podania podskórnego oraz podania domięśniowego. Ponadto dostępne są również produkty zawierające jedną z powyższych substancji czynnych, które mają postać proszku do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań oraz produkty, które mają postać roztworu gotowego do wstrzykiwań (patrz Tabela 1 w rozdz. 2.2 niniejszego opracowania). W ramach refundacji aptecznej oraz w ramach chemioterapii dostępne są te same produkty zawierające oktreotyd. Jednakże w przypadku lanreotydu, w ramach refundacji aptecznej (m.in.: w leczeniu akromegalii) dla pacjentów dostępne są wyłącznie produkty Somatuline Autogel podawane podskórnie (roztwór do wstrzyknięć w ampułko-strzykawce dawka 120 mg i 90 mg).

**Tabela 4. Argumenty za utworzeniem odrębnej grupy limitowej – opinie ekspertów (za opracowaniem AOTM-OT-434-11/2012)**

Ekspert	Opinia
	<p><i>W chwili obecnej w Polsce dostępne są dwa analogi o przedłużonym działaniu: lanreotyd Autogel oraz oktreotyd LAR. Oba mają ten sam mechanizm działania – oddziałują na komórki guza poprzez receptory typu 2 i 5 dla somatostatyny, powodując spadek wydzielania GH i IGF1, a w części przypadków (przy długotrwałym stosowaniu) mogą zmniejszać wymiary guza. <b>Pomimo wspólnego mechanizmu działania ich powinowactwo do receptora może być różne (dwa różne związki chemiczne) co prowadzi do różnej wrażliwości na oba analogi i różnej odpowiedzi na leczenie – u chorych z opornością na jeden z analogów wskazana jest próba podania drugiego. Z tego powodu oba leki powinny być uwzględnione w odrębnych grupach limitowych</b> a chorzy na akromegalię i ich lekarze powinni mieć wybór pomiędzy w/w preparatami i różnymi ich dawkami. Ze względu na różną ekspresję receptorów somatostatynowych w guzie przysadki wydzielającym GH oraz ze względu na różną gęstość receptorów dawki stosowanych leków mogą się wahać od 10 – 30 mg w przypadku oktreotydu oraz od 60 – 120 mg w przypadku lanreotydu. Wybór dawki warunkuje hamowanie stężenia GH i IGF1 uzyskane zwykle po podaniu 20 mg Sandostatyny (oktreotyd – przyp. analityków) i 90 mg Somatuliny (lanreotyd – przyp. analityków). W przypadku dobrej reakcji na leczenie można zmniejszyć dawkę leku lub (szczególnie w przypadku Lanreotydu) wydłużyć czas pomiędzy wstrzyknięciami z czterech do 5-6 tygodni. W przypadku niedostatecznego efektu konieczne jest zwiększenie dawki, a przypadku braku efektu przy podaniu dawki maksymalnej konieczne jest zamiana analogu na inny.</i></p> <p><i>Droga podania jest inna (Sandostatin – głęboko w mięsień pośladowy, Somatulina – głęboko podskórnie), co wynika z odrębnych właściwości chemicznych leków, ale co w mojej opinii nie powinno mieć wpływu na różnice w działaniu.</i></p> <p><i>Bezpieczeństwo stosowania w przypadku obu leków jest duże, efekty uboczne występują rzadko, należą do nich: kamica dróg żółciowych, nietolerancja glukozy lub hipoglikemia, nudności, biegunki, bóle brzucha, zaburzenia odżywiania, bradykardia oraz centralna niedoczynność tarczycy. <b>Podobnie jak w przypadku indywidualnych różnic we wrażliwości na leki obserwuje się również różnice w wywieraniu objawów ubocznych, szczególnie w zakresie dolegliwości brzusznych, co powinno skłonić lekarza do ewentualnej zamiany leku i co stanowi o konieczności zapewnienia odrębnych grup limitowych dla obu leków.</b></i></p>
	<p><i>Mechanizmy działania zarówno octreotidum jak i lanreotidum są podobne i bezpośrednio wiążą się z aktywacją receptorów dla somatostatyny (SSTR typu 2 i 5). Występujące jednak w praktyce klinicznej różnice działania obu preparatów wiążą się z różnym dla obu cząsteczek powinowactwem do receptorów.</i></p> <p><i>Oba zarejestrowane preparaty mają różną formulację farmaceutyczną – oktreotyd (Sandostatin LAR) jest dostępny w formie proszku do przygotowania (ex tempore) zawiesiny mikrosfer polilaktoglukonianu i oktreotydu. Somatuline AutoGel jest dostępny w postaci przesyconego, żelowego roztworu wodnego przygotowanego w postaci gotowej do iniekcji (ampułkostrzykawka).</i></p> <p><i>Oktreotyd LAR (Sandostatin LAR) podaje się w comiesięcznych iniekcjach domięśniowych, lanreotyd (Somatuline AutoGel) jest podawany w głębokiej iniekcji podskórnej, przy czym dopuszczalne jest również podanie domięśniowe.</i></p> <p><b>Podsumowując (...) leki mają wspólny biochemiczny mechanizm działania jednak z różną specyfiką działania klinicznego oraz tolerancją i działaniami niepożądanymi. Różnią się także formulacją farmaceutyczną oraz sposobami podania.</b></p> <p><i>Efekt zdrowotny obu analogów jest zbliżony statystycznie. Mimo braku dużych bezpośrednich badań porównawczych analizy wskazują na podobną (bez istotnych różnic statystycznych) skuteczność obu wymienionych cząsteczek w leczeniu akromegalii. Różnice pomiędzy lekami okazują się istotne w terapii poszczególnych pacjentów. W gruczolakach somatotropowych przysadki występuje zróżnicowana ekspresja receptorów dla somatostatyny oraz zmienną ich funkcjonalność. Różnice w profilu powinowactwa cząsteczek wywołują różnice odpowiedzi klinicznej. U około 16 % ocenianych skuteczność leczenia jest całkowicie różna (brak skuteczności jednego z leków i dobra odpowiedź na drugi z preparatów). Jeszcze większy odsetek uzyskuje optymalną terapię przy zastosowaniu tylko jednego z preparatów.</i></p> <p><i>W zależności od osobniczych różnic pomiędzy pacjentami występują także różnice w profilu działań</i></p>



Ekspert	Opinia
	<p><i>niepożądanych leku. Jest to związane z odrębną specyfiką wiązania z receptorami oraz inną farmakokinetyką obu preparatów. Mimo, że oba preparaty są zwykle bezpieczne i dobrze tolerowane, osobnicza zmienność prowadzi do znacznych, istotnych klinicznie różnic w tolerancji obu substancji.</i></p> <p><b>Podsumowując: różnice w budowie cząsteczek i wynikające z tego różnice powinowactwa do receptorów somatostatynowych oraz inna farmakokinetyka wpływają na efekt zdrowotny obu preparatów.</b></p> <p><b>Porównując efekty lecznicze octreotidum i lanreotidum po uśrednieniu w całej populacji chorych z akromegalią są one podobne jednak indywidualnie u poszczególnych pacjentów stwierdza się różnice w skuteczności i tolerancji obu preparatów.</b></p> <p><i>Wymienione produkty (octreotidum i lanreotidum w postaciach o przedłużonym działaniu) posiadają zbliżoną aktywność oraz profil bezpieczeństwa zarówno według doświadczeń własnych jak i dostępnej literatury. Brak jest wystarczających badań komparatywnych, jednak praktyka kliniczna pozwala na stwierdzenie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>W nieselekcjonowanej grupie pacjentów z akromegalią oba preparaty posiadają podobną skuteczność.</i></li> <li>- <i>W grupie z udowodnionym brakiem skuteczności lub niepełną skutecznością jednego z preparatów zamiana stosowanego leczenia często prowadzi do istotnej poprawy klinicznej i biochemicznej.</i></li> <li>- <i>W razie wystąpienia objawów niepożądanych zmiana stosowanego preparatu pozwala zmniejszyć ich nasilenie bądź całkowicie wyeliminować.</i></li> <li>- <i>Powyższe różnice wynikają z osobniczo zmiennej odpowiedzi pacjenta.</i></li> </ul> <p><b>Podsumowując: wyodrębnienie obu preparatów w oddzielne grupy terapeutyczne jest uzasadnione. W praktyce klinicznej istotne jest zachowanie możliwości stosowania obu dostępnych analogów somatostatyny przy zachowaniu zbliżonym, racjonalnym poziomie odpłatności. Pozwoli to na optymalizowanie terapii i zmniejszenie kosztów leczenia powikłań odległych i objawów niepożądanych.</b></p>

#### Aktualizacja wytycznych klinicznych

W opracowaniu nr AOTM-OT-434-11/2012 dotyczącym oceny zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum we wskazaniu refundacyjnym: akromegalia w ramach refundacji aptecznej, powołano się na wytyczne kliniczne zidentyfikowane podczas przygotowywania raportów dotyczących oceny zastosowania lanreotydu i oktreatydu w leczeniu akromegalii z 2011 roku (AOTM-OT-0316/2011 i AOTM-OT-0317/2011). Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia akromegalii przytoczone w powyższych raportach nie faworyzują żadnego z preparatów zawierających przedmiotowe substancje czynne. W wytycznych analogi somatostatyny (tj. lanreotydu i oktreatydu) są zalecane zazwyczaj już w I linii farmakoterapii akromegalii w przypadku kiedy leczenie operacyjne nie jest wskazane lub jest nieskuteczne albo pacjent nie wyraził na nią zgody, a także jako leczenie uzupełniające. Zebrane wytyczne nie wskazują na odmienne efekty zdrowotne, które można uzyskać za pomocą analizowanych leków. Nowsze wytyczne odnalezione w ramach niniejszego raportu, tj. rekomendacje Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (PTE 2014), Endocrine Society z 2014 r. (ES 2014), Acromegaly Consensus Group z 2014 r. (ACG 2014) i z 2017 r. (ACG 2017) oraz Spanish Society of Endocrinology and Nutrition z 2013 r. (SEEN 2013) są spójne z wytycznymi z 2011 r. i w żaden sposób nie zmieniają powyższych wniosków.

### 3.1.2.2. Nowotwory neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe oraz objawy nowotworów neuroendokrynnych

#### Ocena leku Somatuline Autogel (lanreotydu) we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia

W 2016 roku w Agencji oceniano lek Somatuline Autogel (lanreotydu) we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia (AWA nr OT.4352.2.2016). Lek był już wtedy refundowany w ramach grupy limitowej 1026.0 (analogi somatostatyny), w ramach której refundowany jest również oktreatyd. Wniosek dotyczył rozszerzenia 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. Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie bezpośrednio lanreotydu z oktreatydem (refundowanym komparatorem). W ramach analizy klinicznej złożonej wraz z wnioskiem przeprowadzono analizę jakościową porównania lanreotydu z oktreatydem stanowiącą tabelaryczne zestawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa obu leków. Wykazano, że dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS), wynik HR z obu badań świadczy o istotnie statystycznie wyższej skuteczności obu leków względem placebo. Ponadto analiza bezpieczeństwa analizowanych substancji czynnych pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami i placebo. Jednoznaczne wnioskowanie dotyczące porównania skuteczności lanreotydu z refundowanym komparatorem nie było możliwe. Ponadto do analizy klinicznej włączono badanie wtórne Sidéris

2012, którego celem była ocena przeciwnowotworowego działania analogów somatostatyny (lanreotydu i oktreatydu) stosowanych w terapii pacjentów z neuroendokrynnymi guzami (w tym guzami GEP-NET). Dane zebrane w przeglądzie Sidéris 2012, wskazują na działanie przeciwnowotworowe analogów somatostatyny i sugerują, że mogą one przyczynić się do spowolnienia wzrostu nowotworu.

Źródło: AWA\_OT.4352.2.2016

### Wytyczne kliniczne

Odnalezione wytyczne jednoznacznie wskazują, że analogi somatostatyny (lanreotyd i oktreatyd), uważane są za terapie o porównywalnej skuteczności w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki oraz regionu żołądkowo-dwunastniczo-jelitowego. Analogi somatostatyny są „złotym standardem” w leczeniu nowotworów czynnościowych neuroendokrynnych regionu żołądkowo-dwunastniczo-jelitowego. Substancje te redukują wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych, kontrolują objawy choroby i znacznie poprawiają jakość życia. Wytyczne wskazują na podobny mechanizm działania oktreatydu i lanreotydu. Jedynie w zakresie leczenia neuroendokrynnych nowotworów trzustki wytyczne ENETS oraz PNNT sugerują, iż lekiem preferowanym powinien być lanreotyd Autogel ze względu na lepszą jakość dowodów. Ponadto zgodnie z wytycznymi ENETS I PNNT oktreatyd jest rekomendowany w przypadku kontroli neuroendokrynnych guzów jelita środkowego G1, z niskim obciążeniem wątroby nowotworem, podczas gdy lanreotyd jest rekomendowany w leczeniu neuroendokrynnych nowotworów jelita środkowego i trzustki G1 i G2 (K1-67 o wskaźniku do 10%), niezależnie od obciążenia wątroby nowotworem.

Również wytyczne opisane w ramach Analizy weryfikacyjnej AWA nr OT.434.28.2016 dotyczącej oceny leku Somatuline Autogel (lanreotyd) we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia wskazują, iż podstawą rolę w leczeniu hormonalnie czynnych guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych pełnią analogi somatostatyny, których skuteczność w leczeniu ww. chorób jest podobna.

**Tabela 5. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nowotworów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych oraz objawów nowotworów neuroendokrynnych – analogi somatostatyny**

Organizacja, rok	Temat wytycznych	Zalecenia dotyczące stosowania oktreatydu i lanreotydu
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>		
<b>ENETS 2016 (European Neuroendocrine Tumor Society) międzynarodowe</b>	Wytyczne dotyczące leczenia odległych przerzutów neuroendokrynnych nowotworów (NEN) oskrzeli, jelit i trzustki oraz NEN nieznanego miejsca pierwotnego	<p>Analogi somatostatyny, oktreatyd i lanreotyd, są skutecznymi lekami w kontroli objawów czynnościowych nowotworów neuroendokrynnych (NEN).</p> <p>Analogi somatostatyny są lekami pierwszego rzutu w przypadku czynnościowych aktywnych nowotworów neuroendokrynnych, w tym nowotworów związanych z zespołem rakowiaka oraz neuroendokrynnych nowotworów trzustki (tj. VIPoma, glukagonoma). Dostępne produkty lecznicze zawierające <b>oktreatyd i lanreotyd są uważane za równie skuteczne w kontrolowaniu objawów</b>. Długo działające postacie (oktreatyd LAR 10-30 mg podawany domięśniowo raz na miesiąc oraz lanreotyd autogel 60-120 mg podawany głęboko podskórnie raz na miesiąc) są używane średnio- i długoterminowo. Zaleca się rozpocząć terapię od mniejszej dawki długodziałających preparatów lub oktreatydu 50-100 µg podawanego podskórnie 2-3 razy dziennie przez 7-10 dni, w szczególności u pacjentów z ciężkimi objawami. W przypadku opornego na leczenie zespołu rakowiaka zalecana jest intensyfikacja dawki w celu poprawy objawów.</p> <p>Do celów antyproliferacyjnych analogi somatostatyny stosowane są w stabilnej lub postępującej chorobie lub u pacjentów z nieznanym przebiegiem nowotworu. Analogi somatostatyny są rekomendowane jako układowa terapia pierwszego rzutu w przypadku neuroendokrynnego nowotworu jelita środkowego w celu kontroli wzrostu guza. Istnieje konsensus, że analogi somatostatyny mogą być stosowane jako leki pierwszego rzutu w przypadku neuroendokrynnych nowotworów trzustki, ze względu na brak toksyczności (gdy Ki-67 do 10%). Ze względu na brak perspektywnych danych dotyczących stosowania oktreatydu LAR w leczeniu <b>neuroendokrynnych nowotworów trzustki, lanreotyd autogel powinien być preferowany</b> w tym wskazaniu. Istnieją retrospektywne dane popierające użycie oktreatydu LAR w przypadku wczesnego stadium neuroendokrynnego nowotworu trzustki. Oktreatyd LAR jest zarejestrowany w kontroli neuroendokrynnego guza jelita środkowego, natomiast lanreotyd autogel jest zarejestrowany w neuroendokrynnych guzach jelitowo-trzustkowych. Analogi somatostatyny mogą być rozważone w guzach NEN innych obszarów. Nie ma ustalonego progu Ki-67 do stosowania analogów somatostatyny, najlepiej zastosować analogi somatostatyny, jeśli Ki-67 wynosi <math>\leq 10\%</math>.</p> <p><b>Warunki preferencyjnego stosowania jako terapii I linii w zaawansowanych nowotworach neuroendokrynnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oktreatyd – guz jelita środkowego stopnia G1, dodatni status SSTR, mała masa/objętość nowotworu;</li> <li>• Lanreotyd – guz jelita środkowego, guz trzustki, stopnia G1/G2 (&lt;math&gt;\leq 10\%&lt;/math&gt;), małe i duże (&gt;25%) obciążenie wątroby nowotworem</li> </ul>

Organizacja, rok	Temat wytycznych	Zalecenia dotyczące stosowania oktreotydu i lanreotydu
		<p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i>  <i>Jakość dowodów: brak informacji.</i>  <i>Siła rekomendacji: rekomendacje oparte są jedynie na opiniach ekspertów, ponieważ nie ma silnych dowodów naukowych.</i></p>
<p><b>ENETS 2016 (European Neuroendocrine Tumor Society) międzynarodowe</b></p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z czynnościowymi i nieczynnościowymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki</p>	<p><b>Leczenie insulinoma (guz insulinowy, wyspiak)</b>                      W połączeniu z diazoksydem, małymi częstymi posiłkami, analogi somatostatyny i ewerolimus (mTOR inhibitor) wykazały skuteczność w kontrolowaniu hipoglikemii w coraz większej liczbie raportów.</p> <p><b>Ogólne zasady dotyczące leczenia rzadkich czynnościowych neuroendokrynnych nowotworów trzustki</b>                      Analogi somatostatyny pozostają leczeniem z wyboru w stanie nadmiaru hormonów w rzadkich, czynnościowych, neuroendokrynnych guzach trzustki (ang. Rare Functional pancreatic neuroendocrine Tumors, RFTs) przed operacją lub jeśli resekcja nie może być przeprowadzona. Najnowsze dowody wskazują na skuteczności analogów somatostatyny w guzach trzustki produkujących peptyd podobny do parathormonu (PTHrPomas), w guzach trzustki produkujących kortykotropinę (ACT, ACTHomas), w guzach trzustki produkujących wazoaktywny peptyd jelitowy (VIPomas), w guzach ektopowych wydzielających hormony (GRFomas), lub innych rzadkich, czynnościowych guzach trzustki (RFTs).</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i>  <i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: brak informacji.</i></p>
<p><b>NCCN 2015 (National Comprehensive Cancer Network) USA</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą oceny i leczenia guzów neuroendokrynnych i guzów nadnercza</p>	<p>U pacjentów z guzami w obrębie przewodu pokarmowego, lokalnie zaawansowanymi i/lub z przerzutami, w przypadku gdy całkowita resekcja nie jest możliwa, w pierwszej linii leczenia farmakologicznego zaleca się przyjmowanie oktreotydu LAR w dawce 30 mg co miesiąc podawanego domięśniowo lub lanreotydu w dawce 120 mg miesięcznie podawanego w głębokiej iniekcji podskórnej. Leczenie oktreotydem lub lanreotydem prawdopodobnie przyniesie korzyści tylko u pacjentów z pozytywnymi wynikami dotyczącymi ekspresji receptorów somatostatyny. W przypadku progresji choroby, stosowanie oktreotydu lub lanreotydu powinno być kontynuowane u pacjentów w monoterapii lub w połączeniu z dalszymi opcjami leczenia.</p> <p>U pacjentów z neuroendokrynnymi guzami w obrębie trzustki lokalnie zaawansowanymi i/lub z przerzutami w pierwszej linii leczenia farmakologicznego zaleca się przyjmowanie oktreotydu LAR w dawce 30 mg co miesiąc podawanego domięśniowo lub lanreotydu w dawce 120 mg miesięcznie podawanego w głębokiej iniekcji podskórnej. W celu kontroli objawów choroby zaleca się stosowanie 150-250 mg oktreotydu podawanego podskórnie trzy razy dziennie lub oktreotydu LAR 20-30 mg domięśniowo co 4 tygodnie. Krótkodziałający oktreotyd może być dodany do oktreotydu LAR celem szybkiego załagodzenia objawów choroby lub objawów przełomu choroby. W przypadku progresji choroby, stosowanie oktreotydu lub lanreotydu powinno być kontynuowane u pacjentów w monoterapii lub w połączeniu z dalszymi opcjami leczenia.</p> <p>Dawki i schemat leczenia podlegają modyfikacjom.</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów.</i>  <i>Źródło finansowania: NCCN Member Institutions, brak wsparcia przemysłu farmaceutycznego.</i>  <i>Siła zaleceń:</i>                      Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.                      1 – <i>jednogłośnie zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</i>                      2 A – <i>jednogłośnie zalecający interwencję w oparciu dowody niższej jakości</i>                      2 B – <i>konsensus zalecający interwencję w oparciu dowody niższej jakości</i></p>
<b>Rekomendacje polskie</b>		
<p><b>PNNT 2017 (Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych) polskie</b></p>	<p>Wytyczne dotyczące neuroendokrynnego nowotworu trzustki</p>	<p>Analogi somatostatyny mogą być stosowane jako terapia układowa pierwszego rzutu w neuroendokrynnych guzach trzustki o niskim wskaźniku proliferacji (Ki-67 &lt;10%), z uwagi na ich antyproliferacyjne właściwości i niską toksyczność (poziom dowodów 4).</p> <p>Badanie CLARINET (RCT) dostarcza bezpośrednich dowodów na antyproliferacyjne właściwości lanreotydu Autogel w dawce 120 mg co cztery tygodnie w leczeniu neuroendokrynnych guzów trzustki, podczas gdy nie ma żadnych prospektywnych, randomizowanych badań z użyciem oktreotydu LAR w tej chorobie.</p> <p>Pomimo zbliżonego mechanizmu działania i porównywalnej skuteczności obydwu analogów somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd), wpływ oktreotydu na kontrolę procesów w przebiegu neuroendokrynnych guzów trzustki nie został potwierdzony w badaniach fazy III. Wydaje się jednak, że biorąc pod uwagę wnioski z analizy retrospektywnej wskazujące na skuteczność oktreotydu w tej lokalizacji, może być on traktowany jako dopuszczalna antyproliferacyjna opcja terapeutyczna w leczeniu neuroendokrynnych guzów trzustki.</p>

Organizacja, rok	Temat wytycznych	Zalecenia dotyczące stosowania oktreotydu i lanreotydu
		<p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Jakość dowodów według OCEMB (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine):</i></p> <p><i>1a – Przegląd systematyczny, metaanaliza z RCT;</i></p> <p><i>1b – RCT z wąskim przedziałem ufności;</i></p> <p><i>2a – Przegląd systematyczny, metaanaliza z badań kohortowych;</i></p> <p><i>2b – Pojedyncze badania kohortowe, (również niskiej jakości RCT);</i></p> <p><i>3a – Przegląd systematyczny, metaanaliza, badań kliniczno-kontrolnych/ retrospektywne badania porównawcze;</i></p> <p><i>3b – Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne, retrospektywne badania porównawcze;</i></p> <p><i>4 – Opis przypadków (niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne);</i></p> <p><i>5 – Opinie ekspertów bez wyraźnej oceny klinicznej albo oparte na fizjologicznych badaniach laboratoryjnych.</i></p> <p><i>Sila rekomendacji: brak informacji.</i></p>
<p><b>PNNT 2017 (Polska Sieć Guzów Neuroendokrynych) polskie</b></p>	<p>Wytyczne dotyczące neuroendokrynych nowotworów jelita grubego</p>	<p>U pacjentów z neuroendokrynym nowotworem jelita grubego z objawami zespołu rakowiaka analogi somatostatyny są leczeniem z wyboru.</p> <p>U pacjentów z neuroendokrynym rakiem jelita grubego: nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanymi/lub z przerzutami G1 i G2, bez ekspresji receptorów somatostatyny, analogi somatostatyny powinny być rozważone jako antyproliferacyjna terapia pierwszego rzutu; w przypadku progresji zaleca się ewerolimus lub PRRT (ang. Peptide Receptor Radionuclide Therapy). U chorych z Ki-67 &gt; 15% w przypadku dalszej szybkiej progresji zalecana jest chemioterapia temozolomidem i/lub kapecytabiną.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
<p><b>PNNT 2017 (Polska Sieć Guzów Neuroendokrynych) polskie</b></p>	<p>Wytyczne dotyczące neuroendokrynych nowotworów żołądka i dwunastnicy, włączając w to gastrinomę</p>	<p><b>Nowotwory żołądka</b></p> <p>Długo działające analogi somatostatyny nie są zalecane w I linii leczenia i powinny być stosowane tylko w leczeniu opornego na inhibitory pompy białkowej (ang. protein pump inhibitors), złośliwego guza gastrynowego - gastrinoma (poziom dowodów 3).</p> <p>Stosowanie analogów somatostatyny należy rozważyć w przypadku: złośliwej gastrinomy, wielu, małych neuroendokrynych guzów żołądka typu 1 (trudne do usunięcia endoskopowo), choroby przerzutowej z potwierdzoną ekspresją receptorów somatostatyny i niskim poziomem Ki-67 (poziom dowodów 5).</p> <p><b>Dwunastnica</b></p> <p>Nowotwory czynnościowe – zalecana jest specyficzna terapia w zależności od aktywności hormonalnej, w tym analogi somatostatyny (poziom dowodów 3).</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Jakość dowodów według OCEMB (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine):</i></p> <p><i>1a – Przegląd systematyczny, metaanaliza z RCT;</i></p> <p><i>1b – RCT z wąskim przedziałem ufności;</i></p> <p><i>2a – Przegląd systematyczny, metaanaliza z badań kohortowych;</i></p> <p><i>2b – Pojedyncze badania kohortowe, (również niskiej jakości RCT);</i></p> <p><i>3a – Przegląd systematyczny, metaanaliza, badań kliniczno-kontrolnych/ retrospektywne badania porównawcze;</i></p> <p><i>3b – Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne, retrospektywne badania porównawcze;</i></p> <p><i>4 – Opis przypadków (niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne);</i></p> <p><i>5 – Opinie ekspertów bez wyraźnej oceny klinicznej albo oparte na fizjologicznych badaniach laboratoryjnych.</i></p> <p><i>Sila rekomendacji: brak informacji.</i></p>
<p><b>PNNT 2017 (Polska Sieć Guzów Neuroendokrynych) polskie</b></p>	<p>Diagnostyczne i terapeutyczne wytyczne dotyczące leczenia neuroendokrynego nowotworu regionu żołądkowo-dwunastniczo-jelitowego</p>	<p>Leczenie objawowe czynnościowych nowotworów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• analogi somatostatyny są „złotym standardem” w leczeniu czynnościowych nowotworów,</li> <li>• w leczeniu długoterminowym stosowany jest oktreotyd LAR (10-30 mg domięśniowo co 4 tygodnie) i lanreotyd Autogel (60-120 mg podskórnie co 4-6 tygodni),</li> <li>• terapia długodziałającymi analogami somatostatyny jest leczeniem z wyboru w przypadku następujących objawów: zespół rakowiaka, glukagonoma, VIPoma,</li> <li>• w leczeniu insulinoma i gastrinoma analogi somatostatyny są terapią drugiej linii,</li> <li>• krótko działające analogi somatostatyny (oktreotyd, roztwór do wstrzykiwań 100 µg/amp) są stosowane, jeśli wymagana jest szybka kontrola klinicznych objawów, w</li> </ul>



Organizacja, rok	Temat wytycznych	Zalecenia dotyczące stosowania oktreotydu i lanreotydu
		<p>okresie okołoperacyjnym lub w niektórych przypadkach przed wprowadzeniem leczenia długo działającymi analogami, w celu oceny tolerancji leku.</p> <p>Stabilizacja nowotworów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>okretyd LAR (30 mg domięśniowo co 4 tygodnie) lub lanretyd Autogel (120 mg podskórnym co 4 tygodni) są stosowane w celach antyproliferacyjnych,</li> <li>opierając się na wynikach badania CLARINET oraz wytycznych z ENETS 2016 eksperci z Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych zdecydowali, że analogi somatostatyny mogą być stosowane w stabilnych i postępujących chorobach a bo u pacjentów z neuroendokrynnym nowotworem o nieokreślonym przebiegu,</li> <li>analogi somatostatyny są rekomendowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu neuroendokrynnych guzów jelita środkowego i trzustki. <b>Oktreotyd jest rekomendowany w przypadku kontroli neuroendokrynnych guzów jelita środkowego G1, z niskim obciążeniem wątroby nowotworem, podczas gdy lanreotyd jest rekomendowany w leczeniu neuroendokrynnych nowotworów jelita środkowego i trzustki G1 i G2 (K1-67 o wskaźniku do 10%), niezależnie od obciążenia wątroby nowotworem (poziom dowodów 1).</b></li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i>  <i>Jakość dowodów: według OCEMB (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine):</i>  <i>1a – Przegląd systematyczny, metaanaliza z RCT;</i>  <i>1b – RCT z wąskim przedziałem ufności;</i>  <i>2a – Przegląd systematyczny, metaanaliza z badań kohortowych;</i>  <i>2b – Pojedyncze badania kohortowe, (również niskiej jakości RCT);</i>  <i>3a – Przegląd systematyczny, metaanaliza, badań kliniczno-kontrolnych/ retrospektywne badania porównawcze;</i>  <i>3b – Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne, retrospektywne badania porównawcze;</i>  <i>4 – Opis przypadków (niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne);</i>  <i>5 – Opinie ekspertów bez wyraźnej oceny klinicznej albo oparte na fizjologicznych badaniach laboratoryjnych.</i>  <i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i></p>

RFTs – rzadkie czynnościowe neuroendokrynnie nowotwory trzustki (ang. ang. Rare Functional pancreatic neuroendocrine Tumors, RFT), mTOR – tzw. ssaczy cel rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin), SSTR – receptor somatostatyny (ang. somatostatin receptor)

### 3.1.2.3. Farmakokinetyka

Odnaleziono jedno badanie Astruc 2005, którego celem była ocena i porównanie bezpieczeństwa/tolerancji oraz profili farmakokinetycznych pojedynczej dawki długodziałającego oktreotydu (Sandostatyn LAR 20 lub 60 mg) oraz pojedynczej dawki lanreotydu o przedłużonym działaniu (Somatuline Autogel 90 lub 120 mg) u zdrowych ochotników płci męskiej. Na podstawie profili farmakokinetycznych stworzono symulację profili w stanie ustalonym dla wielu dawek obu analogów somatostatyny. Badanie Astruc 2005 przeprowadzono w jednym ośrodku i stanowiło one badanie otwarte z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia.

Do badania włączano zdrowych mężczyzn w wieku 18-45 lat z BMI w zakresie od 20 do 25 kg/m<sup>2</sup>. Spośród 61 przebadanych pacjentów 40 randomizowano do badanych grup (N=10 w każdej grupie).

Średni czas do uzyskania maksymalnych stężeń leku wyniósł w przypadku oktreotydu 20 mg i 60 mg odpowiednio 22 dni (zakres: 12-34 dni) oraz 12,6 dni (zakres: 0,02-28 dni). W przypadku lanreotydu 90 i 120 mg maksymalne stężenie leku w osoczu osiągnięto średnio odpowiednio po 2,4 dniach (zakres: 0,13-18 dni) oraz 1,1 dniach (zakres: 0,25-8 dni). Zmienność osobnicza w zakresie maksymalnych stężeń leków wyniosła 32% i 38% odpowiednio w przypadku długodziałającego oktreotydu 20 mg i 60 mg oraz 52% i 84% odpowiednio dla lanreotydu o przedłużonym działaniu 90 i 120 mg. Pole pod krzywą dla okresu 0-91 dni było proporcjonalne do dawki w przypadku oktreotydu 20 mg i 60 mg (odpowiednio: 33,4 ± 7,7 ng/ml/d oraz 98,8 ± 21,0 ng/ml/d) i nieproporcjonalny do dawki w przypadku lanreotydu 90 mg i 120 mg (odpowiednio: 116 ± 29,4 ng/ml/d oraz 98,8 ± 27,3 ng/ml/d).

Na podstawie symulacji dla stanu ustalonego, zarówno stosowanie długodziałającego oktreotydu 20 mg, jak i lanreotydu o przedłużonym uwalnianiu 90 mg wiązałyby się z uzyskaniem stężenia w osoczu wyższego niż 1000 pg/ml każdego dnia podczas 28-dniowego cyklu leczenia. Średnie stężeniu uzyskane dla lanreotydu o przedłużonym działaniu 90 mg było wyższe w porównaniu z długodziałającym oktreotydem 20 mg (4455 pg/ml vs 1216 pg/ml). Jednakże, oszacowane średnie stężenie podczas cyklu leczenia dla oktreotydu 20 mg wskazywało na niewielkie różnice pomiędzy stężeniem minimalnym a maksymalnym w porównaniu z

lanreotydem o przedłużonym działaniu 90 mg. Wiązało się to z mniejszym współczynnikiem fluktuacji dla oktreotydu w porównaniu z lanreotydem (odpowiednio: 43% vs 152%). Podobnie dla wyższych dawek leków stosowanych w 56-dniowym cyklu, średnie stężeniu uzyskane dla lanreotydu o przedłużonym działaniu 120 mg było wyższe w porównaniu z długodziałającym oktreotydem 60 mg (2543 pg/ml vs 1765 pg/ml). Różnice pomiędzy stężeniem minimalnym a maksymalnym były mniejsze w przypadku oktreotydu niż lanreotydu (współczynnik fluktuacji wyniósł odpowiednio 139% vs 409%).

Podsumowując, profile farmakokinetyczne pojedynczych i wielokrotnych dawek dla obu leków włączonych do badania różniły się znacznie od siebie. Zdaniem autorów publikacji Astruc 2005 zarówno długodziałający oktreotydu, jak i lanreotydu o przedłużonym uwalnianiu są dobrze tolerowanymi lekami, jednak profil farmakokinetyczny oktreotydu wydaje się być bardziej przewidywalny niż lanreotydu. Ponadto symulacje dla stanu stacjonarnego sugerują, że stosowanie długodziałającego oktreotydu można zoptymalizować tak, aby leczenie zaspokajało indywidualne potrzeby pacjenta. Zdaniem autorów publikacji, lanreotydu o przedłużonym uwalnianiu, w przeciwieństwie do długodziałającego oktreotydu, wymaga stałej ekspozycji na lek, w dawce która przełoży się na osiągnięcie stężenia przewyższającego stężenie wymagane do osiągnięcia celu terapeutycznego, aby umożliwić jego długoterminową skuteczność.

## 3.2. Metodyka

### Cel analizy

Celem analizy jest porównanie wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego za pomocą refundowanych produktów leczniczych zawierających lanreotydu oraz oktreotydu w przypadku:

- utrzymania aktualnych warunków refundacji: lista apteczna (refundacja w ramach dwóch grup limitowych 79.0 i 79.1) oraz chemioterapia (refundacja w ramach grupy limitowej 1026.0);
- zmian grup limitowych tych leków (utworzenia wspólnej grupy limitowej dla analizowanych leków w ramach refundacji aptecznej lub utworzenia odrębnych grup limitowych w ramach chemioterapii).

Warianty rozpatrywano osobno dla refundacji aptecznej i chemioterapii.

### Populacja

Pacjenci zakwalifikowani do leczenia lanreotydem bądź oktreotydem ze wskazaniami objętymi refundacją apteczną (patrz Tabela 2 w rozdz. 2.3 na str. 12 niniejszego opracowania) oraz wskazaniami wymienionymi w załącznikach Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku C.37.a., C.37.b., C.45.a. i C.45.b (patrz rozdz. 7 na str. 45 niniejszego opracowania).

### Technika analityczna

Ze względu na brak wysokiej jakości dowodów wskazujących na różnice w skuteczności klinicznej pomiędzy lanreotydem i oktreotydem w analizowanej populacji porównanie kosztów przeprowadzono za pomocą analizy minimalizacji kosztów.

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy pacjenta.

### Horyzont czasowy

Koszty terapii porównano w okresie 1-miesięcznym.

### Koszty

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty różnicujące, czyli ceny leków będących przedmiotem analizy. W przypadku chemioterapii wykorzystano ceny rzeczywiste na podstawie komunikatów DGL. W ramach refundacji aptecznej uwzględniono ceny na podstawie Obwieszczenia MZ ze względu na brak informacji, czy dla ocenianych leków obowiązują instrumenty dzielenia ryzyka.

Kategorie kosztów bezpośrednich inne niż koszt zakupu leków, tj. koszt podania leku, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty leczenia działań niepożądanych uznano za koszty nieróżniące (tożsame dla obu porównywanych technologii).

Koszt opakowań poszczególnych preparatów oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ z 27 grudnia 2018 r. w przypadku refundacji aptecznej oraz na podstawie danych DGL z września 2018 r. w przypadku chemioterapii (na podstawie kwoty refundacji i liczby opakowań; w przypadku zerowej sprzedaży w tym okresie

przyjęto ceny na podstawie Obwieszczenia MZ). Liczbę opakowań poszczególnych preparatów oszacowano na podstawie danych DGL za okres styczeń-wrzesień 2018 r. Następnie na podstawie średniego miesięcznego zużycia poszczególnych preparatów oszacowano udziały poszczególnych leków w sprzedaży i przy użyciu średniej ważonej udziałów oraz kosztów za DDD poszczególnych preparatów oszacowano średnie miesięczne koszty analizowanych leków.

W analizie przyjęto średnie dobowe dawkowanie leków wg DDD podanych na stronie WHO: 3 mg dziennie dla lanreotydu i 0,7 mg dziennie dla oktreotydu.

**Tabela 6. Dane wejściowe do analizy – dawkowanie leków**

Parametr	Lanreotyd	Oktreotyd
Horyzont czasowy [dni]	30	
Dawkowanie mg/dzień	3	0,7

### 3.2.1. Refundacja apteczna

Ceny leków obliczono osobno dla sytuacji, w której nie zastosowano by zmian w grupach limitowych i osobno przy założeniu, że w ramach refundacji aptecznej zostanie utworzona wspólna grupa limitowa dla lanreotydu i oktreotydu.

Produkty Somatuline Autogel (lanreotyd) w zależności od wskazania mają różny poziom odpłatności. We wskazaniach: akromegalia i hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL oraz leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych obowiązuje odpłatność ryczałtowa, a we wskazaniu leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami lek jest wydawany przy odpłatności bezpłatny do limitu. Brak jest danych dotyczących sprzedaży tych leków w zależności od wskazania, dlatego przyjęto założenie o równomiernym rozkładzie sprzedaży zgodnie ze wskazaniami na Obwieszczeniu MZ. Testowano również dwa dodatkowe skrajne warianty analizy, zgodnie z którymi 100% preparatów Somatuline Autogel jest sprzedawanych za odpłatnością ryczałtową albo jako bezpłatną do limitu. Dla wszystkich produktów leczniczych oktreotydu dostępnych na liście aptecznej obowiązuje płatność ryczałtowa.

W analizie założono, że podstawę limitu we wspólnej grupie limitowej dla lanreotydu i oktreotydu będzie stanowił preparat Somatuline Autogel 120 mg (lanreotyd), który stanowi obecnie podstawę limitu grupy 79.0. w grupie limitowej dla lanreotydu. Podstawę limitu we wspólnej grupie limitowej przyjęto zgodnie z art. 15. ust. 4 Ustawy o refundacji, zgodnie z którym podstawą limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie Obwieszczenia MZ. Szczegółowe dane dotyczące aktualnych i proponowanych warunków refundacji przedstawiają tabele poniżej. Pogrubieniem zaznaczono leki, które wyznaczają lub będą wyznaczać podstawę limitu w grupie zgodnie z założeniami Agencji.

**Tabela 7. Ceny preparatów w istniejącej grupie limitowej 79.0 w ramach refundacji aptecznej**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Lanreotidum</b>							
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg*	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	6322,62	6430,15	6430,15	ryczałt	4,27
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg**	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	6322,62	6430,15	6430,15	ryczałt	4,27
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg***	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	6322,62	6430,15	6430,15	bezpłatny do limitu	0,00
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg*	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4774,14	4861,91	4822,61	ryczałt	42,50

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg**	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4774,14	4861,91	4822,61	ryczałt	42,50
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg***	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4774,14	4861,91	4822,61	bezpłatny do limitu	39,30

\*refundacja we wskazaniu: akromegalia, hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL (off-label)

\*\* refundacja we wskazaniu: leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych

\*\*\*refundacja we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; DGL – Departamentu Gospodarki Lekami; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

**Tabela 8. Ceny preparatów w istniejącej grupie limitowej 79.1 w ramach refundacji aptecznej**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Octreotidum</b>							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	45,36	59,53	59,53	ryczałt	3,20
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	34,02	44,19	44,19	ryczałt	3,20
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	2268	2324,85	2305,85	ryczałt	22,20
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	4536	4621,2	4611,70	ryczałt	12,70
<b>Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg</b>	<b>1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml</b>	<b>5909990459513</b>	<b>6804</b>	<b>6917,55</b>	<b>6917,55</b>	<b>ryczałt</b>	<b>4,57</b>

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; DGL – Departamentu Gospodarki Lekami; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

**Tabela 9. Ceny preparatów w nowej wspólnej grupie limitowej w ramach refundacji aptecznej uwzględniającej produkty lecznicze zawierające lanreotyd oraz oktreetydy**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Lanreotidum</b>							
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg*	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	6322,62	6430,15	6430,15	ryczałt	4,27
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg**	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	6322,62	6430,15	6430,15	ryczałt	4,27
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg***	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	6322,62	6430,15	6430,15	bezpłatny do limitu	0,00
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg*	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4774,14	4861,91	4822,61	ryczałt	42,50
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg**	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4774,14	4861,91	4822,61	ryczałt	42,50
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg***	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4774,14	4861,91	4822,61	bezpłatny do limitu	39,30



Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Octreotidum</b>							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	45,36	59,53	59,53	ryczałt	3,20
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	34,02	44,19	44,19	ryczałt	3,20
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	2268	2324,85	2296,48	ryczałt	31,57
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	4536	4621,2	4592,96	ryczałt	31,44
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	6804	6917,55	6889,45	ryczałt	44,71

\*refundacja we wskazaniu: akromegalia, hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL (off-label)

\*\* refundacja we wskazaniu: leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych

\*\*\*refundacja we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; DGL – Departamentu Gospodarki Lekami; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

### 3.2.2. Chemioterapia

Ceny leków obliczono osobno dla sytuacji obecnej i przy założeniu, że w ramach chemioterapii utworzone zostaną odrębne grupy limitowe dla lanreotydu i oktrectydu (obecnie leki refundowane są w ramach jednej grupy limitowej 1026.0), zgodnie ze zmianami proponowanymi w zleceniu otrzymanym od MZ. Podstawę limitu grupy 1026.0 stanowi obecnie lek o najwyższym koszcie za DDD z tej grupy – Somatuline PR 30 mg – i lek ten pozostanie podstawą limitu dla nowej grupy dla lanreotydu. Zgodnie z oszacowaniami Agencji podstawą grupy limitowej dla oktrectydu zostanie preparat oktrectydu o najwyższym koszcie za DDD, który jest tańszy od preparatu Somatuline PR 30 mg. Nie wpłynie to więc na wysokości limitów finansowania dla poszczególnych preparatów leków lanreotydu i oktrectydu, ponieważ wszystkie znajdą się poniżej limitu finansowania wyznaczonego dla obecnej podstawy limitu - Somatuline PR 30 mg. Założono zatem, że nie wpłynie to również na realne koszty leków (oszacowane na podstawie komunikatów DGL). Dodatkowo testowano wariant analizy, w którym koszty leków oszacowano na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ.

W analizie założono, że podstawę limitu w grupie limitowej dla lanreotydu będzie stanowił preparat Somatuline PR 30 mg (lanreotydu). Sprzedaż tego leku oszacowano na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ (komunikat DGL za okres styczeń-wrzesień 2018) na 0 opakowań, jednak zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ z 27 grudnia 2018 r. stanowi on podstawę limitu dla aktualnej grupy limitowej 1026.0. Może to wynikać z posiadania bardziej aktualnych danych sprzedażowych przez MZ niż dane wykorzystane w analizie.

Podstawę limitu w grupie limitowej dla oktrectydu przyjęto zgodnie z art. 15. ust. 11, zgodnie z którym podstawą limitu w danej grupie limitowej leków, o których mowa w art. 6 ust. 1 pkt 2 i 3 stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 100% szacowanego zapotrzebowania w przypadku leku, dla którego zostanie utworzona nowa grupa limitowa. Zgodnie z oszacowaniami Agencji podstawę limitu wyznacza preparat Sandostatin LAR 10 mg. Szczegółowe dane dotyczące obecnych i nowych warunków refundacji przedstawiają tabele poniżej. Pogrubieniem zaznaczono leki, które wyznaczają lub będą stanowiły podstawę limitu w grupach zgodnie z założeniami Agencji.

**Tabela 10. Ceny preparatów w istniejącej grupie limitowej 1026.0 w ramach chemioterapii**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	WDŚ* [zł]	Realna cena DGL [zł]**
<b>Lanreotidum</b>							
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	4447,02	4669,37	4669,37	0,00	4452,69
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094416	2676,67	2810,50	2810,50	0,00	2568,21
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	3557,83	3735,72	3735,72	0,00	3599,19
<b>Somatuline PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg</b>	<b>1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz.po 3 ml + 2 igły</b>	<b>5909990420711</b>	<b>1611,36</b>	<b>1691,93</b>	<b>1691,93</b>	<b>0,00</b>	<b>1691,93</b>
<b>Octreotidum</b>							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	43,20	45,36	45,36	0,00	45,36
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	32,40	34,02	34,02	0,00	34,02
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	2160,00	2268,00	2268,00	0,00	2268,00
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	3736,80	3923,64	3923,64	0,00	3167,15
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	5241,24	5503,30	5503,30	0,00	4748,97

\*poziom odpłatności dla wszystkich produktów leczniczych to bezpłatny; \*\*realne koszty opakowań poszczególnych preparatów oszacowano przy użyciu danych DGL z września 2018 r. (na podstawie kwoty refundacji i liczby opakowań; w przypadku zerowej sprzedaży w tym okresie przyjęto ceny na podstawie Obwieszczenia MZ)

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto; DGL – Departament Gospodarki Lekami; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

**Tabela 11. Ceny preparatów w nowej grupie limitowej w ramach chemioterapii uwzględniająca produkty lecznicze zawierające lanreotydy**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	WDŚ* [zł]	Realna cena DGL [zł]**
<b>Lanreotidum</b>							
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	4447,02	4669,37	4669,37	0,00	4452,69
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094416	2676,67	2810,50	2810,50	0,00	2568,21
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	3557,83	3735,72	3735,72	0,00	3599,19
<b>Somatuline PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg</b>	<b>1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz.po 3 ml + 2 igły</b>	<b>5909990420711</b>	<b>1611,36</b>	<b>1691,93</b>	<b>1691,93</b>	<b>0,00</b>	<b>1691,93</b>

\*poziom odpłatności dla wszystkich produktów leczniczych to bezpłatny; \*\* realne koszty opakowań poszczególnych preparatów oszacowano przy użyciu danych DGL z września 2018 r. (na podstawie kwoty refundacji i liczby opakowań; w przypadku zerowej sprzedaży w tym okresie przyjęto ceny na podstawie Obwieszczenia MZ)

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto; DGL – Departamentu Gospodarki Lekami; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

**Tabela 12. Ceny preparatów w nowej grupie limitowej w ramach chemioterapii uwzględniająca produkty lecznicze zawierające oktreotydy**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	WDS* [zł]	Realna cena DGL [zł]**
<b>Octreotidum</b>							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	43,20	45,36	45,36	0,00	45,36
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	32,40	34,02	34,02	0,00	34,02
<b>Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg</b>	<b>1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml</b>	<b>5909990459711</b>	<b>2160,00</b>	<b>2268,00</b>	<b>2268,00</b>	<b>0,00</b>	<b>2268,00</b>
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	3736,80	3923,64	3923,64	0,00	3167,15
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	5241,24	5503,30	5503,30	0,00	4748,97

\*poziom odpłatności dla wszystkich produktów leczniczych to bezpłatny; \*\*realne koszty opakowań poszczególnych preparatów oszacowano przy użyciu danych DGL z września 2018 r. (na podstawie kwoty refundacji i liczby opakowań; w przypadku zerowej sprzedaży w tym okresie przyjęto ceny na podstawie Obwieszczenia MZ)

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto; DGL – Departamentu Gospodarki Lekami; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

### 3.3. Wyniki porównania

#### Refundacja apteczna

Wg oszacowań analityków Agencji na podstawie cen z Obwieszczenia (bez uwzględnienia ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka), zarówno w przypadku utworzenia wspólnej grupy limitowej dla lanreotydu i oktreotydu w ramach refundacji aptecznej, jak i w sytuacji obecnej (osobne grupy limitowe) miesięczny koszt stosowania lanreotydu w porównaniu z oktreotydem jest wyższy z perspektywy NFZ (o 394,08 zł w przypadku utrzymania oddzielnych grup limitowych i o 414,19 zł w przypadku utworzenia wspólnej grupy limitowej) oraz niższy z perspektywy pacjenta (o 29,29 zł w przypadku oddzielnych grup limitowych i o 49,39 zł w przypadku utworzenia wspólnej grupy limitowej).

Należy zaznaczyć, że wprowadzenie wspólnej grupy dla lanreotydu i oktreotydu, zgodnie z przyjętymi założeniami, wiązałoby się z podwyższeniem miesięcznych wydatków ponoszonych przez pacjentów stosujących oktreotydy średnio o 20,11 zł (z 31,70 zł do 51,81 zł).

**Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej – porównanie kosztów produktów zawierających lanreotydy i oktreotydy w ramach refundacji aptecznej w zależności od grup limitowych**

	Koszty miesięcznej terapii [zł]*	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
<b>Scenariusz istniejący (osobne grupy limitowe dla lanreotydu i oktreotydu)</b>		
Lanreotyd	4820,48	2,42
Oktreotyd	4426,40	31,70
<b>Różnica kosztów lanreotyd vs oktreotyd</b>	<b>394,08</b>	<b>-29,29</b>
<b>Scenariusz nowy (wspólna grupa limitowa dla lanreotydu i oktreotydu)</b>		
Lanreotyd	4820,48	2,42
Oktreotyd	4406,29	51,81
<b>Różnica kosztów lanreotyd vs oktreotyd</b>	<b>414,18</b>	<b>-49,39</b>

\*Koszt ważony udziałem w refundacji poszczególnych opakowań leku

Testowana w ramach analizy zmiana rozkładu sprzedaży preparatów preparaty Somatuline Autogel w zależności od ich poziomu odpłatności (arbitralnie założono rozkład równomierny i testowano scenariusze skrajne) miałyby niewielki wpływ na wyniki analizy. W scenariuszu nowym uzyskano zmianę wyników inkrementalnych maksymalnie o 0,5% z perspektywy NFZ i o 4,3% z perspektywy pacjenta.

### Chemioterapia

Z powodu braku zmian wysokości limitów finansowania utworzenie oddzielnych grup limitowych dla lanreotydu i oktreatydu nie będzie wiązało się ze zmianą wydatków NFZ. Wg oszacowań analityków, zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w przypadku rozdzielenia istniejącej grupy limitowej lanreotydu i oktreatydu na dwie osobne grupy limitowe, koszty obu leków będą kształtowały się na zbliżonym poziomie. Miesięczny koszt terapii lanreotydem będzie wyższy z perspektywy płatnika publicznego o ok. 32,78 zł w porównaniu z terapią oktreatydem (3349,81 zł vs 3317,03 zł). Leki w ramach chemioterapii wydawane są bezpłatnie, w związku z tym koszt ponoszony przez pacjentów na chemioterapię lanreotydem i oktreatydem jest zerowy.

**Tabela 14. Wyniki analizy podstawowej – porównanie kosztów produktów zawierających lanreotyd i oktreatyd w ramach chemioterapii w zależności od grup limitowych**

	Koszty miesięcznej terapii [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
<b>Scenariusz istniejący (wspólna grupa limitowa dla lanreotydu i oktreatydu)</b>		
Lanreotyd	3349,81	0,00
Oktreatyd	3317,03	0,00
<b>Różnica kosztów lanreotyd vs oktreatyd</b>	<b>32,78</b>	<b>0,00</b>
<b>Scenariusz nowy (osobne grupy limitowe dla lanreotydu i oktreatydu)</b>		
Lanreotyd	3349,81	0,00
Oktreatyd	3317,03	0,00
<b>Różnica kosztów lanreotyd vs oktreatyd</b>	<b>32,78</b>	<b>0,00</b>

\*Koszt ważony udziałem w refundacji poszczególnych opakowań leku

Analitycy Agencji testowali również wariant analizy, w ramach którego koszty w ramach chemioterapii oszacowano na podstawie cen z Obwieszczenia MZ. Było to związane z większymi kosztami w przypadku obu leków (3512,56 zł miesięcznie za lanreotyd i 3867,65 zł za oktreatyd) oraz większą różnicą kosztów dla porównania lanreotyd vs oktreatyd (355,08 zł miesięcznie).

## 3.4. Komentarz Agencji

Ograniczenie analizy stanowi przyjęcie dziennego dawkowania na podstawie DDD. Nie odnaleziono jednak danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie średnich dawek leków przyjmowanych przez pacjentów we wskazaniach objętych refundacją. Brak jest również danych sprzedażowych w zależności od wskazań. W związku z powyższym, oszacowanie rzeczywistych, średnich dawek preparatów uwzględnionych w analizie nie jest możliwe.

Ograniczeniem analizy w przypadku refundacji aptecznej jest również brak danych dotyczących ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka. Koszty leków stosowanych w ramach refundacji aptecznej oszacowano więc na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ i nie muszą one odpowiadać rzeczywistości.

Ponadto za podstawę limitu w nowej grupie dla lanreotydu przyjęto Somatuline PR, którego sprzedaż oszacowano na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ (komunikat DGL za okres styczeń-wrzesień 2018) na 0 opakowań, jednak zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ z 27 grudnia 2018 r. lek ten stanowi podstawę limitu dla aktualnej grupy limitowej 1026.0. Może to wynikać z posiadania bardziej aktualnych danych sprzedażowych przez MZ niż dane wykorzystane w analizie.

W ramach obliczeń przeprowadzonych dla chemioterapii oszacowano, iż w przypadku wspólnej grupy limitowej 1026.0 dla lanreotydu i oktreatydu (scenariusz istniejący), jak i w przypadku rozdzielenia grupy limitowej (scenariusz nowy), koszty obu leków będą kształtują się na zbliżonym poziomie. Oszacowany brak zmian kosztowych w związku z rozdzieleniem grupy 1026.0 na dwie oddzielne wynika z faktu, że obecnie podstawę limitu w grupie 1026.0 wyznacza najdroższy lek z grupy.

## 4. Analiza konsekwencji finansowych proponowanej zmiany

### 4.1. Metodyka

#### Cel analizy

Oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku zmian w grupach limitowych dla lanreotydu i oktreotydu zdefiniowanych poniżej (patrz rozdz. 4.1.1-4.1.2).

#### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę pacjenta.

#### Horyzont czasowy

Przyjęto roczny horyzont czasowy.

#### Populacja

Pacjenci zakwalifikowani do leczenia lanreotydem bądź oktreotydem ze wskazaniami objętymi refundacją apteczną (patrz Tabela 2 w rozdz. 2.3 niniejszego opracowania) oraz wskazaniami wymienionymi w załącznikach Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku C.37.a., C.37.b., C.45.a. i C.45.b (patrz rozdz. 7 opracowania).

W ramach analizy wpływu na budżet wykorzystano dane NFZ dotyczące wielkości refundacji aptecznej pochodzące z komunikatu DGL za okres styczeń-wrzesień 2018 (liczba opakowań) oraz wrzesień 2018 (koszt jednego opakowania oszacowany na podstawie kwoty refundacji oraz liczby opakowań z komunikatów DGL) w chemioterapii.

#### Koszty

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty różniące, czyli ceny leków będących przedmiotem analizy. W przypadku chemioterapii wykorzystano ceny realne na podstawie komunikatów DGL. W ramach refundacji aptecznej uwzględniono ceny na podstawie Obwieszczenia MZ ze względu na brak informacji, czy dla ocenianych leków obowiązują instrumenty dzielenia ryzyka.

Liczbę opakowań poszczególnych preparatów oszacowano na podstawie danych DGL za okres styczeń-wrzesień 2018 r. i ekstrapolowano na cały rok. Koszt opakowań poszczególnych preparatów oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ z 27 grudnia 2018 r. w przypadku refundacji aptecznej oraz na podstawie danych DGL z września 2018 r. w przypadku chemioterapii (na podstawie kwoty refundacji i liczby opakowań; w przypadku zerowej sprzedaży w tym okresie przyjęto ceny na podstawie Obwieszczenia MZ).

#### Kluczowe założenia

Przyjęto trzy główne warianty analizy:

- wariant 1:
  - utworzenie odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz
  - utrzymanie odrębnych grup limitowych dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją w ramach listy aptecznej;
- wariant 2:
  - utrzymanie wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz
  - utworzenie wspólnej grupy limitowej dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją w ramach listy aptecznej;
- wariant 3:
  - utrzymanie wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz
  - utrzymanie odrębnych grup limitowych dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją w ramach listy aptecznej.



W ramach scenariusza istniejącego w refundacji aptecznej założono, że podstawę limitu w grupach 79.0 i 79.1 będą wyznaczać te same leki, które wyznaczają podstawę limitu zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 grudnia 2018 r., tj. odpowiednio: Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg oraz Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg. Zgodnie z obliczeniami analityków produkt Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg będzie także stanowił podstawę limitu we wspólnej grupie limitowej dla lanreotydu i oktreatydu w refundacji aptecznej w scenariuszu nowym w wariantcie 2 (utworzenie wspólnej grupy limitowej dla analizowanych leków w refundacji aptecznej).

Produkty Somatuline Autogel (lanreotyd) mają różne poziomy odpłatności w zależności od wskazania. We wskazaniach: akromegalia i hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL oraz leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych obowiązuje odpłatność ryczałtowa, a we wskazaniu leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami lek jest wydawany przy odpłatności bezpłatny do limitu. Brak jest danych dotyczących sprzedaży tych leków w zależności od wskazania, dlatego przyjęto założenie o równomiernym rozkładzie sprzedaży zgodnie z pozycjonowaniem na liście aptecznej w Obwieszczeniu MZ.

W ramach scenariusza istniejącego w chemioterapii założono, że podstawę limitu w grupie 1026.0 będzie wyznaczał ten sam lek, który stanowi podstawę limitu zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 grudnia 2018 r., tj. Somatuline PR, proszek i rozpuszczalnik, 30 mg. Zgodnie z założeniami analityków będzie on również stanowił podstawę limitu w grupie limitowej dla lanreotydu w wariantcie 1 w scenariuszu nowym (utworzenie odrębnych grup limitowych dla analizowanych leków w ramach chemioterapii). Na podstawie obliczeń uznano ponadto, że w scenariuszu nowym podstawę limitu w grupie limitowej oktreatydu będzie stanowił Sandostatin LAR 10 mg (patrz rozdz. 3.2.2 na str. 25).

Ponieważ najnowsze dane sprzedażowe DGL obejmują okres od stycznia do września 2018 r. (komunikat DGL z dnia 05.12.2018) w analizie obliczono na podstawie tych danych średnią miesięczną wielkość refundacji opakowań poszczególnych produktów leczniczych w okresie styczeń-wrzesień i na tej podstawie oszacowano ile opakowań zostało zrefundowanych od stycznia do grudnia 2018 roku. Ze względu na brak danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie sprzedaży leków w scenariuszu nowym w analizie przyjęto założenie, że wielkość sprzedaży produktów leczniczych z grupami limitowymi 79.0, 79.2 i 1026.0 w scenariuszu nowym będzie taka sama jak w scenariuszu istniejącym. Ponadto w analizie przyjęto, że udziały w rynku poszczególnych produktów leczniczych w całym roku będą takie same jak w okresie od stycznia do września 2018 roku.

#### 4.1.1. Wariant 1

Wariant 1 zakłada:

- **utworzenie odrębnych grup limitowych** dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych **w ramach chemioterapii** oraz
- **utrzymanie odrębnych grup limitowych** dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją **w ramach listy aptecznej**.

Założenia **scenariusza istniejącego** opisano w rozdz. 4.1.3 opisującym wariant 3 na str. 35. Wariant 3 zakłada bowiem brak zmian w zakresie grup limitowych dla lanreotydu i oktreatydu.

W ramach **scenariusza nowego** w wariantcie 1 założono, że:

- produkty lecznicze zawierające lanreotyd oraz produkty lecznicze zawierające oktreatyd refundowane w ramach listy aptecznej pozostaną w odrębnych grupach limitowych 79.0 i 79.1;
- produkty lecznicze zawierające lanreotyd oraz produkty lecznicze zawierające oktreatyd refundowane w ramach chemioterapii zostaną włączone do oddzielnych grup limitowych;
- nie ulegną zmianie urzędowe ceny zbytu powyższych produktów leczniczych (ceny zgodne z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 grudnia 2018 roku);
- udział w liczbie zrefundowanych DDD poszczególnych produktów leczniczych utrzyma się na poziomie wyznaczonym przez dane DGL za okres styczeń-wrzesień 2018;

- realna cena preparatów lanreotydu i oktreotydu refundowanych w ramach chemioterapii utrzyma się na poziomie najbardziej aktualnej realnej ceny za okres wrzesień 2018 r. oszacowanej na podstawie komunikatów DGL.

W analizie założono, że podstawę limitu w grupie limitowej dla lanreotydu będzie stanowił preparat Somatuline PR (lanreotydu). Sprzedaż tego leku oszacowano na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ (komunikat DGL za okres styczeń-wrzesień 2018) na 0 opakowań, jednak zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ z 27 grudnia 2018 r. stanowi on podstawę limitu dla aktualnej grupy limitowej 1026.0. Może to wynikać z posiadania bardziej aktualnych danych sprzedażowych przez MZ niż dane wykorzystane w analizie.

Podstawę limitu w grupie limitowej dla oktreotydu przyjęto zgodnie z art. 15. ust. 11 zgodnie z którym podstawą limitu w danej grupie limitowej leków, o których mowa w art. 6 ust. 1 pkt 2 i 3 stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 100% szacowanego zapotrzebowania w przypadku leku, dla którego zostanie utworzona nowa grupa limitowa. W zakresie refundacji aptecznej założono, że podstawy limitu pozostaną takie same jak w scenariuszu obecnym. Szczegółowe dane dotyczące obecnych warunków refundacji przedstawiają tabele poniżej. Pogrubieniem zaznaczono leki, które wyznaczają podstawę limitu w rozważanych grupach limitowych.

**Tabela 15. Ceny preparatów w grupie limitowej 79.0 w ramach refundacji aptecznej – wariant 1, scenariusz nowy**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Lanreotidum</b>							
<b>Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg*</b>	<b>1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła</b>	<b>5909991094614</b>	<b>6322,62</b>	<b>6430,15</b>	<b>6430,15</b>	<b>ryczałt</b>	<b>4,27</b>
<b>Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg**</b>	<b>1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła</b>	<b>5909991094614</b>	<b>6322,62</b>	<b>6430,15</b>	<b>6430,15</b>	<b>ryczałt</b>	<b>4,27</b>
<b>Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg***</b>	<b>1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła</b>	<b>5909991094614</b>	<b>6322,62</b>	<b>6430,15</b>	<b>6430,15</b>	<b>bezpłatny do limitu</b>	<b>0,00</b>
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg*	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4774,14	4861,91	4822,61	ryczałt	42,50
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg**	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4774,14	4861,91	4822,61	ryczałt	42,50
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg***	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4774,14	4861,91	4822,61	bezpłatny do limitu	39,30

\*refundacja we wskazaniu: akromegalia, hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL (off-label)

\*\* refundacja we wskazaniu: leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych

\*\*\*refundacja we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; DGL – Departamentu Gospodarki Lekami; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

**Tabela 16. Ceny preparatów w grupie limitowej 79.1 w ramach refundacji aptecznej – wariant 1, scenariusz nowy**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Octreotidum</b>							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	45,36	59,53	59,53	ryczałt	3,20
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	34,02	44,19	44,19	ryczałt	3,20
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	2268	2324,85	2305,85	ryczałt	22,20
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	4536	4621,2	4611,70	ryczałt	12,70

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	6804	6917,55	6917,55	ryczałt	4,57

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; DGL – Departamentu Gospodarki Lekami; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

**Tabela 17. Ceny preparatów w nowej grupie limitowej w ramach chemioterapii uwzględniająca produkty lecznicze zawierające lanreotyd – wariant 1, scenariusz nowy**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	WDŚ* [zł]	Realna cena DGL [zł]**
<b>Lanreotidum</b>							
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	4447,02	4669,37	4669,37	0,00	4452,69
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094416	2676,67	2810,50	2810,50	0,00	2568,21
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	3557,83	3735,72	3735,72	0,00	3599,19
<b>Somatuline PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg</b>	<b>1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz.po 3 ml + 2 igły</b>	<b>5909990420711</b>	<b>1611,36</b>	<b>1691,93</b>	<b>1691,93</b>	<b>0,00</b>	<b>1691,93</b>

\*poziom odpłatności dla wszystkich produktów leczniczych to bezpłatny; \*\*realne koszty opakowań poszczególnych preparatów oszacowano przy użyciu danych DGL z września 2018 r. (na podstawie kwoty refundacji i liczby opakowań; w przypadku zerowej sprzedaży w tym okresie przyjęto ceny na podstawie Obwieszczenia MZ)

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto; DGL – Departamentu Gospodarki Lekami; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

**Tabela 18. Ceny preparatów w nowej grupie limitowej w ramach chemioterapii uwzględniająca produkty lecznicze zawierające octreotyd – wariant 1, scenariusz nowy**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	WDŚ* [zł]	Realna cena DGL [zł]**
<b>Octreotidum</b>							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	43,20	45,36	45,36	0,00	45,36
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	32,40	34,02	34,02	0,00	34,02
<b>Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg</b>	<b>1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml</b>	<b>5909990459711</b>	<b>2160,00</b>	<b>2268,00</b>	<b>2268,00</b>	<b>0,00</b>	<b>2268,00</b>
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	3736,80	3923,64	3923,64	0,00	3167,15
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	5241,24	5503,30	5503,30	0,00	4748,97

\*poziom odpłatności dla wszystkich produktów leczniczych to bezpłatny; \*\*realne koszty opakowań poszczególnych preparatów oszacowano przy użyciu danych DGL z września 2018 r. (na podstawie kwoty refundacji i liczby opakowań; w przypadku zerowej sprzedaży w tym okresie przyjęto ceny na podstawie Obwieszczenia MZ)

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto; DGL – Departamentu Gospodarki Lekami; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania



#### 4.1.2. **Wariant 2**

Wariant 2 zakłada:

- **utrzymanie wspólnej grupy limitowej** dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych **w ramach chemioterapii** oraz
- **utworzenie wspólnej grupy limitowej** dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją **w ramach listy aptecznej**.

Założenia **scenariusza istniejącego** opisano w rozdz. 4.1.3 opisującym wariant 3 na str. 35. Wariant 3 zakłada bowiem brak zmian w zakresie grup limitowych dla lanreotydu i oktreotydu.

W ramach **scenariusza nowego** w wariant 2 założono, że:

- produkty lecznicze zawierające lanreotyd oraz produkty lecznicze zawierające oktreotyd refundowane w ramach listy aptecznej zostaną włączone do wspólnej grupy limitowej;
- produkty lecznicze zawierające lanreotyd oraz produkty lecznicze zawierające oktreotyd refundowane w ramach chemioterapii pozostaną we wspólnej grupie limitowej 1026.0
- nie ulegną zmianie urzędowe ceny zbytu powyższych produktów leczniczych (ceny zgodne z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 grudnia 2018 roku);
- udział w liczbie refundowanych DDD poszczególnych produktów leczniczych utrzyma się na poziomie wyznaczonym przez dane DGL za okres styczeń-wrzesień 2018;
- realna cena preparatów lanreotydu i oktreotydu refundowanych w ramach chemioterapii utrzyma się na poziomie najbardziej aktualnej realnej ceny za okres wrzesień 2018 r. oszacowanej na podstawie komunikatów DGL.

Ponadto w scenariuszu nowym, zgodnie z obliczeniami Agencji, w ramach wspólnej grupy limitowej w refundacji aptecznej założono, że podstawę limitu we wspólnej grupie limitowej dla lanreotydu i oktreotydu będzie stanowił preparat Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg. Podstawę limitu we wspólnej grupie limitowej dla oktreotydu i lanreotydu przyjęto zgodnie z art. 15. ust. 4 jako najwyższą spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie Obwieszczenia MZ. W obrębie chemioterapii założono, że podstawy limitu pozostaną takie same jak w scenariuszu obecnym. Szczegółowe dane dotyczące obecnych warunków refundacji przedstawiają tabele poniżej. Pogrubieniem zaznaczono leki, które będą stanowiły podstawy limitu w grupach zgodnie z założeniami Agencji.

**Tabela 19. Ceny preparatów w nowej wspólnej grupie limitowej w ramach refundacji aptecznej uwzględniającej produkty lecznicze zawierające lanreotyd oraz oktreotyd – wariant 2, scenariusz nowy**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg*</b>	<b>1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła</b>	<b>5909991094614</b>	<b>6322,62</b>	<b>6430,15</b>	<b>6430,15</b>	<b>ryczałt</b>	<b>4,27</b>
<b>Lanreotidum</b>							
<b>Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg**</b>	<b>1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła</b>	<b>5909991094614</b>	<b>6322,62</b>	<b>6430,15</b>	<b>6430,15</b>	<b>ryczałt</b>	<b>4,27</b>
<b>Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg***</b>	<b>1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła</b>	<b>5909991094614</b>	<b>6322,62</b>	<b>6430,15</b>	<b>6430,15</b>	<b>bezpłatny do limitu</b>	<b>0,00</b>
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg*	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4774,14	4861,91	4822,61	ryczałt	42,50
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg**	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4774,14	4861,91	4822,61	ryczałt	42,50
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg***	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4774,14	4861,91	4822,61	bezpłatny do limitu	39,30

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Octreotidum</b>							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	45,36	59,53	59,53	ryczałt	3,20
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	34,02	44,19	44,19	ryczałt	3,20
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	2268	2324,85	2296,48	ryczałt	31,57
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	4536	4621,2	4592,96	ryczałt	31,44
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	6804	6917,55	6889,45	ryczałt	44,71

\*refundacja we wskazaniu: akromegalia, hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL (off-label)

\*\* refundacja we wskazaniu: leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych

\*\*\*refundacja we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; DGL – Departamentu Gospodarki Lekami; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

**Tabela 20. Ceny preparatów w istniejącej grupie limitowej 1026.0 w ramach chemioterapii – wariant 2, scenariusz nowy**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	WDŚ* [zł]	Realna cena DGL [zł]**
<b>Lanreotidum</b>							
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	4447,02	4669,37	4669,37	0,00	4452,69
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094416	2676,67	2810,50	2810,50	0,00	2568,21
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	3557,83	3735,72	3735,72	0,00	3599,19
<b>Somatuline PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg</b>	<b>1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz.po 3 ml + 2 igły</b>	<b>5909990420711</b>	<b>1611,36</b>	<b>1691,93</b>	<b>1691,93</b>	<b>0,00</b>	<b>1691,93</b>
<b>Octreotidum</b>							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	43,20	45,36	45,36	0,00	45,36
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	32,40	34,02	34,02	0,00	34,02
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	2160,00	2268,00	2268,00	0,00	2268,00
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	3736,80	3923,64	3923,64	0,00	3167,15
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	5241,24	5503,30	5503,30	0,00	4748,97

\*poziom odpłatności dla wszystkich produktów leczniczych to bezpłatny; \*\*realne koszty opakowań poszczególnych preparatów oszacowano przy użyciu danych DGL z września 2018 r. (na podstawie kwoty refundacji i liczby opakowań; w przypadku zerowej sprzedaży w tym okresie przyjęto ceny na podstawie Obwieszczenia MZ)  
Skróty: CHB – cena hurtowa brutto; DGL – Departamentu Gospodarki Lekami; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

### 4.1.3. Wariant 3

Wariant 3 zakłada:

- **utrzymanie wspólnej grupy limitowej** dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych **w ramach chemioterapii** oraz
- **utrzymanie odrębnych grup limitowych** dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją **w ramach listy aptecznej**.

Założenia **scenariusza nowego** zakładają więc brak zmian w zakresie grup limitowych dla lanreotydu i oktreotydu **scenariusza istniejącego**. W **obu scenariuszach** dla wariantu 3 założono, że:

- produkty lecznicze zawierające lanreotyd oraz produkty lecznicze zawierające oktreotyd refundowane w ramach listy aptecznej pozostaną w odrębnych grupach limitowych 79.0 i 79.1;
- produkty lecznicze zawierające lanreotyd oraz produkty lecznicze zawierające oktreotyd refundowane w ramach chemioterapii pozostaną we wspólnej grupie limitowej 1026.0;
- nie ulegną zmianie urzędowe ceny zbytu powyższych produktów leczniczych (ceny zgodne z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 grudnia 2018 roku);
- udział w liczbie refundowanych DDD poszczególnych produktów leczniczych utrzyma się na poziomie wyznaczonym przez dane DGL za okres styczeń-wrzesień 2018;
- realna cena preparatów lanreotydu i oktreotydu refundowanych w ramach chemioterapii utrzyma się na poziomie najbardziej aktualnej realnej ceny za okres wrzesień 2018 r. oszacowanej na podstawie komunikatów DGL;
- założono, że podstawę limitu w grupach 79.0, 79.1 i 1026.0 będą wyznaczać te same leki, które wyznaczają podstawę limitu zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 grudnia 2018 r.

Szczegółowe dane dotyczące obecnych warunków refundacji przedstawiają tabele poniżej. Pogrubieniem zaznaczono leki, które wyznaczają podstawę limitu w rozważanych grupach limitowych.

**Tabela 21. Ceny preparatów w grupie limitowej 79.0 w ramach refundacji aptecznej – wariant 3, scenariusz istniejący i nowy**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Lanreotidum</b>							
<b>Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg*</b>	<b>1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła</b>	<b>5909991094614</b>	<b>6322,62</b>	<b>6430,15</b>	<b>6430,15</b>	<b>ryczałt</b>	<b>4,27</b>
<b>Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg**</b>	<b>1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła</b>	<b>5909991094614</b>	<b>6322,62</b>	<b>6430,15</b>	<b>6430,15</b>	<b>ryczałt</b>	<b>4,27</b>
<b>Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg***</b>	<b>1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła</b>	<b>5909991094614</b>	<b>6322,62</b>	<b>6430,15</b>	<b>6430,15</b>	<b>bezpłatny do limitu</b>	<b>0,00</b>
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg*	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4774,14	4861,91	4822,61	ryczałt	42,50
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg**	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4774,14	4861,91	4822,61	ryczałt	42,50
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg***	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4774,14	4861,91	4822,61	bezpłatny do limitu	39,30

\*refundacja we wskazaniu: akromegalia, hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL (off-label)

\*\* refundacja we wskazaniu: leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych

\*\*\*refundacja we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; DGL – Departamentu Gospodarki Lekami; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

**Tabela 22. Ceny preparatów w grupie limitowej 79.1 w ramach refundacji aptecznej – wariant 3, scenariusz istniejący i nowy**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>Octreotidum</b>							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	45,36	59,53	59,53	ryczałt	3,20
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	34,02	44,19	44,19	ryczałt	3,20
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	2268	2324,85	2305,85	ryczałt	22,20
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	4536	4621,2	4611,70	ryczałt	12,70
<b>Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg</b>	<b>1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml</b>	<b>5909990459513</b>	<b>6804</b>	<b>6917,55</b>	<b>6917,55</b>	<b>ryczałt</b>	<b>4,57</b>

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; DGL – Departamentu Gospodarki Lekami; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

**Tabela 23. Ceny preparatów w istniejącej grupie limitowej 1026.0 w ramach chemioterapii – wariant 3, scenariusz istniejący i nowy**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	WDS* [zł]	Realna cena DGL [zł]**
<b>Lanreotidum</b>							
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	4447,02	4669,37	4669,37	0,00	4452,69
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094416	2676,67	2810,50	2810,50	0,00	2568,21
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	3557,83	3735,72	3735,72	0,00	3599,19
<b>Somatuline PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg</b>	<b>1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz.po 3 ml + 2 igły</b>	<b>5909990420711</b>	<b>1611,36</b>	<b>1691,93</b>	<b>1691,93</b>	<b>0,00</b>	<b>1691,93</b>
<b>Octreotidum</b>							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	43,20	45,36	45,36	0,00	45,36
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	32,40	34,02	34,02	0,00	34,02
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	2160,00	2268,00	2268,00	0,00	2268,00
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	3736,80	3923,64	3923,64	0,00	3167,15

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	WDS* [zł]	Realna cena DGL [zł]**
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	5241,24	5503,30	5503,30	0,00	4748,97

\*poziom odpłatności dla wszystkich produktów leczniczych to bezpłatny; \*\*realne koszty opakowań poszczególnych preparatów oszacowano przy użyciu danych DGL z września 2018 r. (na podstawie kwoty refundacji i liczby opakowań; w przypadku zerowej sprzedaży w tym okresie przyjęto ceny na podstawie Obwieszczenia MZ)

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto; DGL – Departamentu Gospodarki Lekami; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

## 4.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

### 4.2.1. Wariant 1

Z uproszczonej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wynika, że wydzielenie osobnych grup limitowych dla lanreotydu i oktreatydu w chemioterapii przy zachowaniu osobnych grup limitowych 79.0 dla lanreotydu i 79.1 dla oktreatydu w ramach listy aptecznej nie będzie wiązało się ze zmianą wydatków NFZ i pacjenta (brak kosztów inkrementalnych dla porównania scenariusza nowego z istniejącym).

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant 1

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa pacjenta [zł]
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<b>Refundacja apteczna</b>		
Koszty grupy lanreotydu	45 552 441,12	22 166,39
Koszty grupy oktreatydu	38 154 588,31	64 488,08
Koszty sumaryczne	83 707 029,42	86 654,47
<b>Chemioterapia</b>		
Koszty grupy lanreotyd + oktreatyd	44 972 552,88	0,00
<b>Scenariusz nowy</b>		
<b>Refundacja apteczna</b>		
Koszty grupy lanreotydu	45 552 441,12	22 166,39
Koszty grupy oktreatydu	38 154 588,31	64 488,08
Koszty grupy lanreotyd + oktreatyd	83 707 029,42	86 654,47
<b>Chemioterapia</b>		
Koszty grupy lanreotydu	25 629 730,86	0,00
Koszty grupy oktreatydu	19 342 822,02	0,00
Koszty sumaryczne	44 972 552,88	0,00
<b>Koszty inkrementalne</b>		
<b>Refundacja apteczna</b>		
Koszty sumaryczne	0,00	0,00
<b>Chemioterapia</b>		
Koszty sumaryczne	0,00	0,00
<b>Łącznie</b>		
Koszty sumaryczne	0,00	0,00

#### 4.2.1. **Wariant 2**

Z uproszczonej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wynika, że utworzenie wspólnej grupy limitowej dla lanreotydu i oktreotydu w ramach listy aptecznej przy zachowaniu wspólnej grupy limitowej 1026.0 dla lanreotydu i oktreotydu w chemioterapii będzie wiązało się ze zmniejszeniem wydatków NFZ o 198 tys. zł rocznie i zwiększeniem wydatków ponoszonych przez pacjentów o 198 tys. zł rocznie. Należy przy tym zaznaczyć, że oszczędności ze strony NFZ nie są pewne ze względu na wykorzystanie w analizie cen produktów aptecznych na podstawie Obwieszczenia MZ (brak jest danych dotyczących instrumentów dzielenie ryzyka dla lanreotydu i oktreotydu).

**Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant 2**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa pacjenta [zł]
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<b>Refundacja apteczna</b>		
Koszty grupy lanreotydu	45 552 441,12	22 166,39
Koszty grupy oktreotydu	38 154 588,31	64 488,08
Koszty sumaryczne	83 707 029,42	86 654,47
<b>Chemioterapia</b>		
Koszty grupy lanreotyd + oktreotyd	44 972 552,88	0,00
<b>Scenariusz nowy</b>		
<b>Refundacja apteczna</b>		
Koszty grupy lanreotyd + oktreotyd	83 509 071,53	284 612,36
<b>Chemioterapia</b>		
Koszty grupy lanreotyd + oktreotyd	44 972 552,88	0,00
<b>Koszty inkrementalne</b>		
<b>Refundacja apteczna</b>		
Koszty sumaryczne	-197 957,89	197 957,89
<b>Chemioterapia</b>		
Koszty sumaryczne	0,00	0,00
<b>Łącznie</b>		
Koszty sumaryczne	-197 957,89	197 957,89

#### 4.2.1. **Wariant 3**

Wariant 3 zakłada brak zmian w zakresie grup limitowych. Z uproszczonej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wynika, że nie będzie wiązał się ze zmianą wydatków NFZ i pacjenta.

**Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant 3**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa pacjenta [zł]
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<b>Refundacja apteczna</b>		
Koszty grupy lanreotydu	45 552 441,12	22 166,39
Koszty grupy oktreotydu	38 154 588,31	64 488,08
Koszty sumaryczne	83 707 029,42	86 654,47
<b>Chemioterapia</b>		
Koszty grupy lanreotyd + oktreotyd	44 972 552,88	0,00



<b>Scenariusz nowy</b>		
<b>Refundacja apteczna</b>		
<b>Koszty grupy lanreotydu</b>	45 552 441,12	22 166,39
<b>Koszty grupy oktreatydu</b>	38 154 588,31	64 488,08
<b>Koszty sumaryczne</b>	83 707 029,42	86 654,47
<b>Chemioterapia</b>		
<b>Koszty grupy lanreotyd + oktreatyd</b>	44 972 552,88	0,00
<b>Koszty inkrementalne</b>		
<b>Refundacja apteczna</b>		
<b>Koszty sumaryczne</b>	0,00	0,00
<b>Chemioterapia</b>		
<b>Koszty sumaryczne</b>	0,00	0,00
<b>Łącznie</b>		
<b>Koszty sumaryczne</b>	0,00	0,00

### 4.3. Komentarz Agencji

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, jedynie wariant 2 analizy będzie miał wpływ na wydatki ze strony pacjentów i może mieć wpływ na wydatki ze strony NFZ. Utworzenie wspólnej grupy limitowej dla lanreotydu i oktreatydu w ramach listy aptecznej przy zachowaniu wspólnej grupy limitowej 1026.0 dla lanreotydu i oktreatydu w chemioterapii będzie wiązało się ze zmniejszeniem wydatków NFZ o 198 tys. zł rocznie i wzrostem wydatków ponoszonych przez pacjentów o 198 tys. zł rocznie. Należy jednak zaznaczyć, że oszczędności ze strony NFZ nie są pewne ze względu na wykorzystanie w analizie cen produktów aptecznych na podstawie Obwieszczenia MZ (brak jest danych dotyczących instrumentów dzielenia ryzyka dla lanreotydu i oktreatydu).

Celem weryfikacji przyjętych założeń analitycy Agencji testowali również warianty analizy, w których koszty leków w ramach chemioterapii oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ oraz dwa skrajne warianty analizy dotyczące sprzedaży lanreotydu w ramach refundacji aptecznej, zgodnie z którymi 100% preparatów Somatuline Autogel jest sprzedawanych za odpłatnością ryczałtową albo jako bezpłatną do limitu (w wariantcie podstawowym założono bowiem równomierny rozkład sprzedaży zgodnie z pozycjonowaniem na liście aptecznej). Żaden z dodatkowo testowanych wariantów analizy nie miał istotnego wpływu na wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet.

Ograniczenie analizy stanowi przyjęcie założenia, że sprzedaż leków z obecnych grup limitowych: 79.0, 79.1 i 1026.0 będzie taka sama w roku 2019 jak w roku 2018 (liczbę opakowań leków oszacowano na podstawie danych DGL za okres styczeń – wrzesień 2018 r.). W związku ze zmianą wysokości dopłaty za preparaty Sandostatin LAR (oktreatyd) w wariantcie 2 zakładającym utworzenie wspólnej grupy lanreotydu i oktreatydu na liście aptecznej można by się jednak spodziewać mniejszej skłonności do zakupu tych preparatów w wariantcie 2 w ramach refundacji aptecznej, co może skutkować mniejszymi oszczędnościami NFZ i mniejszymi dodatkowymi wydatkami ze strony pacjentów w wariantcie 2.

Ograniczeniem analizy w przypadku refundacji aptecznej jest również brak danych dotyczących ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka. Koszty leków stosowanych w ramach refundacji aptecznej oszacowano więc na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ i nie muszą one odpowiadać rzeczywistości. W przypadku istnienia instrumentów dzielenia ryzyka dla preparatów oktreatydu w ramach refundacji aptecznej oszacowane oszczędności NFZ w wariantcie 2 mogą być zawyżone.

Ponadto za podstawę limitu w nowej grupie dla lanreotydu przyjęto Somatuline PR, którego sprzedaż oszacowano na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ (komunikat DGL za okres styczeń-wrzesień 2018) na 0 opakowań, jednak zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ z 27 grudnia 2018 r. lek ten stanowi podstawę limitu dla aktualnej grupy limitowej 1026.0. Może to wynikać z posiadania bardziej aktualnych danych sprzedażowych przez MZ niż dane wykorzystane w analizie.

## 5. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia

Pismem z dnia 20 listopada 2018 roku, znak PLR.4604.841.2018.JKB (data wpływu do AOTMiT 30 listopada 2018 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm.) zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji, o której mowa w art. 15 ust 3 pkt 1 i 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie oceny zasadności:

- utworzenia odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz utrzymania odrębnych grup limitowych dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją w ramach listy aptecznej (wariant 1),
- utrzymania wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz wyodrębnienia odrębnych grup limitowych dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją w ramach listy aptecznej (wariant 2),
- utrzymania wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz odrębnych grup limitowych dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją w ramach listy aptecznej (wariant 3).

Pismem znak PLR.4604.841.2018.1.JKB (data wpływu do AOTMiT 11.01.2018 r.) Ministerstwo Zdrowia doprecyzowało, że punkt drugi zlecenia powinien mieć brzmienie:

- utrzymania wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum stosowanych w ramach chemioterapii oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla powyższych substancji stosowanych we wszystkich wskazaniach objętych refundacją w ramach listy aptecznej.

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018 r. poz. 114) produkty lecznicze zawierające substancje czynne lanreotidum lub octreotidum są refundowane w ramach leków dostępnych w aptece na receptę oraz w ramach chemioterapii.

W ramach leków dostępnych w aptece na receptę w grupie limitowej 79.0 znajdują się dwa produkty lecznicze zawierające lanreotidum (Somatuline Autogel w dawce 120 mg i 90 mg), natomiast w grupie limitowej 79.1 znajduje się 5 produktów leczniczych zawierających octreotidum (Sandostatin w dawce 100 µg/ml i 50 µg/ml oraz Sandostatin LAR w dawce 10 mg, 20 mg i 30 mg).

W ramach leków stosowanych w chemioterapii w grupie limitowej 1026.0 znajdują się 4 produkty lecznicze zawierające lanreotidum (Somatuline Autogel w dawce 120 mg, 90 mg i 60 mg oraz Somatuline PR w dawce 30 mg) oraz 5 produktów leczniczych zawierających octreotidum (Sandostatin w dawce 100 µg/ml i 50 µg/ml oraz Sandostatin LAR w dawce 10 mg, 20 mg i 30 mg).

### Porównanie wielkości kosztów uzyskania podobnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego

Zgodnie z art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości opartej w szczególności na porównaniu kosztów uzyskiwania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, możliwe jest utworzenie:

1. odrębnej grupy limitowej, jeśli droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna wpływa w istotny sposób na efekt lub dodatkowy efekt zdrowotny,
2. wspólnej grupy limitowej, jeżeli podobny efekt lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskuje się pomimo różnych mechanizmów działania leków.

Dla wskazania akromegalia została już wydana opinia Rady Przejrzystości w 2012 r. (96/2012), w której Rada uznała za zasadne utworzenie odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających octreotyd i lanreotyd w tym wskazaniu. Zgodnie z uzasadnieniem tej opinii, pomimo wspólnego mechanizmu działania

obu substancji, praktyka kliniczna poparta opiniami ekspertów wskazuje, że powinowactwo tych leków do receptora somatostatyny może być różne. W związku z tym wrażliwość na oba analogi oraz odpowiedzi na leczenie w przypadku obu substancji mogą się różnić. U pacjentów opornych na jeden z analogów wskazana jest próba podania drugiego leku. Wskazano ponadto, że oktreatyd i lanreotyd różnią się, oprócz działania klinicznego, również tolerancją i profilem działań niepożądanych, a także formułą farmaceutyczną oraz sposobami podania. Różnice w budowie cząsteczek i wynikające z tego różnice powinowactwa do receptorów somatostatynowych oraz inna farmakokinetyka wpływają na efekt zdrowotny obu preparatów. Podkreślono również, że porównanie efektów leczniczych oktreatydu i lanreotydu, po uśrednieniu w całej populacji chorych z akromegalią, wskazuje na podobne efekty terapeutyczne, jednak indywidualnie stwierdza się różnice w skuteczności i tolerancji obu preparatów u poszczególnych pacjentów i powołano się na opinie ekspertów klinicznych, zgodnie z którymi istotne jest zachowanie możliwości stosowania obu dostępnych analogów somatostatyny w praktyce klinicznej, co pozwoli na optymalizowanie terapii i zmniejszy koszty leczenia powikłań odległych i objawów niepożądanych.

Zaktualizowane względem raportu nr AOTM-OT-434-11/2012 roku, przygotowanego na potrzeby wydania Opinii RP 96/2012, wytyczne kliniczne dotyczące akromegalii potwierdzają wcześniejsze rekomendacje i nie wskazują na odmienne efekty zdrowotne, które można uzyskać za pomocą produktów leczniczych zawierających lanreotyd i oktreatyd.

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nowotworów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych oraz objawów nowotworów neuroendokrynnych wskazują na podobny mechanizm działania oktreatydu i lanreotydu. Jedynie w zakresie leczenia neuroendokrynnych nowotworów trzustki wytyczne ENETS oraz PNNT sugerują, iż lekiem preferowanym powinien być lanreotyd Autogel ze względu na lepszą jakość dowodów. Ponadto zgodnie z wytycznymi ENETS i PNNT oktreatyd jest rekomendowany w przypadku kontroli neuroendokrynnych guzów jelita środkowego G1, z niskim obciążeniem wątroby nowotworem, podczas gdy lanreotyd jest rekomendowany w leczeniu neuroendokrynnych nowotworów jelita środkowego i trzustki G1 i G2 (K1-67 o wskaźniku do 10%), niezależnie od obciążenia wątroby nowotworem.

Należy podkreślić, że refundowane produkty lecznicze lanreotydu i oktreatydu o przedłużonym działaniu różnią się sposobem podania. Jedynie w przypadku lanreotydu Somatuline Autogel możliwe jest podanie podskórne. Pozostałe preparaty o przedłużonym uwalnianiu (Somatuline PR i Sandostatin LAR) podawane są domięśniowo. Dostępny w refundacji produkt leczniczy Sandostatin (50 i 100 µg/ml), zawierający oktreatyd do podania podskórnego, nie jest lekiem o przedłużonym uwalnianiu – lek podawany 1-3 razy dziennie w iniekcjach podskórnych.

Wyniki badania Astruc 2005 (jednośrodkowe badanie otwarte z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia), którego celem była ocena i porównanie bezpieczeństwa/tolerancji oraz profili farmakokinetycznych pojedynczej dawki długodziałającego oktreatydu (Sandostatin LAR 20 lub 60 mg) oraz pojedynczej dawki lanreotydu o przedłużonym działaniu (Somatuline Autogel 90 lub 120 mg) u zdrowych ochotników płci męskiej wskazują na znaczne różnice w profilach farmakokinetycznych analizowanych leków. Zdaniem autorów publikacji Astruc 2005 zarówno długodziałający oktreatyd, jak i lanreotyd o przedłużonym działaniu są dobrze tolerowanymi lekami, jednak profil farmakokinetyczny oktreatydu wydaje się być bardziej przewidywalny niż lanreotydu.

W obliczeniach Agencji założono brak różnic w zakresie skuteczności klinicznej lanreotydu i oktreatydu w analizowanych wskazaniach, co wynika z braku wysokiej jakości dowodów świadczących o różnicach w skuteczności tych leków. Przyjęto ponadto założenie o dawkowaniu leków wg DDD podanych na stronie WHO oraz koszcie leków oszacowanym na podstawie komunikatów DGL w przypadku chemioterapii i Obwieszczenia MZ w przypadku listy aptecznej.

W ramach refundacji aptecznej zarówno w sytuacji obecnej (oddzielne grupy limitowe), jak i w przypadku utworzenia wspólnej grupy limitowej dla lanreotydu i oktreatydu (scenariusz nowy) miesięczny koszt stosowania lanreotydu w porównaniu z oktreatydem oszacowano na wyższy z perspektywy NFZ (o 394,08 zł w przypadku oddzielnych grup limitowych i o 414,19 zł w przypadku wspólnej grupy limitowej) oraz niższy z perspektywy pacjenta (o 29,29 zł w przypadku oddzielnych grup limitowych i o 49,39 zł w przypadku wspólnej grupy limitowej). W chemioterapii zarówno w scenariuszu istniejącym (wspólna grupa limitowa), jak i w przypadku rozdzielania grupy limitowej dla lanreotydu i oktreatydu na osobne grupy limitowe, koszty obu leków będą kształtowały się na zbliżonym poziomie. Oszacowano, że miesięczny koszt terapii lanreotydem w chemioterapii będzie wyższy z perspektywy płatnika publicznego o ok. 32,78 zł w porównaniu z terapią oktreatydem.

Oszacowany brak zmian kosztowych w związku z rozdzielaniem grupy 1026.0 na dwie oddzielne grupy limitowe dla lanreotydu i oktreatydu w ramach chemioterapii wynika z faktu, że obecnie podstawę limitu w grupie 1026.0 wyznacza najdroższy lek z grupy.

### **Analiza konsekwencji finansowych proponowanej zmiany**

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, jedynie wariant 2 analizy będzie miał wpływ na wydatki ze strony pacjentów i może mieć wpływ na wydatki ze strony NFZ. Utworzenie wspólnej grupy limitowej dla lanreotydu i oktreotydu w ramach listy aptecznej przy zachowaniu wspólnej grupy limitowej 1026.0 dla lanreotydu i oktreotydu w chemioterapii, zgodnie z tym wariantem analizy, będzie wiązało się ze zmniejszeniem wydatków NFZ o 198 tys. zł rocznie i wzrostem wydatków ponoszonych przez pacjentów o 198 tys. zł rocznie. Należy jednak zaznaczyć, że oszczędności ze strony NFZ nie są pewne ze względu na wykorzystanie w analizie cen produktów aptecznych na podstawie Obwieszczenia MZ (brak jest danych dotyczących instrumentów dzielenia ryzyka dla lanreotydu i oktreotydu).

Ograniczenie analizy stanowi przyjęcie założenia, że sprzedaż leków z obecnej grup limitowych: 79.0, 79.1 i 1026.0 będzie taka sama w roku 2019 jak w roku 2018 (roczną liczbę opakowań leków oszacowano na podstawie danych DGL za okres styczeń – wrzesień 2018 r.). W związku ze zmianą wysokości dopłaty za preparaty Sandostatin LAR (oktreotydu) w wariantcie 2 zakładającym utworzenie wspólnej grupy lanreotydu i oktreotydu na liście aptecznej można by się jednak spodziewać mniejszej skłonności do zakupu tych preparatów w wariantcie 2 w ramach refundacji aptecznej, co może skutkować mniejszymi oszczędnościami NFZ i mniejszymi dodatkowymi wydatkami ze strony pacjentów w wariantcie 2.

Ograniczeniem analizy w przypadku refundacji aptecznej jest również brak danych dotyczących ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka. Koszty leków stosowanych w ramach refundacji aptecznej oszacowano więc na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ i nie muszą one odpowiadać rzeczywistości. W przypadku istnienia instrumentów dzielenia ryzyka dla preparatów oktreotydu w ramach refundacji aptecznej oszacowane oszczędności NFZ w wariantcie 2 mogą być zawyżone.

## 6. Źródła

### Rekomendacje

<b>ACG 2014</b>	Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KK, Casanueva FF, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. <i>Nat Rev Endocrinol.</i> 2014 Apr;10(4):243-8
<b>ACG 2017</b>	Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. <i>Nat Rev Endocrinol.</i> 2018 Sep;14(9):552-561
<b>ENETS 2016</b>	Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al.; ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. 2016; 103:186–194
<b>ENETS 2016</b>	Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al.; ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. 2016; ;103:153–171
<b>ES 2014</b>	Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2014 Nov;99(11):3933-51
<b>NCCN 2015</b>	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors. Version 1.2015.
<b>PNNT 2016</b>	Kos-Kudła B, Blicharz Dornaik J, Strzelczyk J, i in.; Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms. 2017; Volume 68 Number 2; 79-110
<b>PNNT 2017</b>	Kos-Kudła D, Rosiek V, Borowska M i im.; Pancreatic neuroendocrine neoplasms — management guidelines. 2017; Volume 68; Number 2; 169-197
<b>PNNT 2017</b>	Starzyńska T, Londzik-Olesik M, Bałdys-Waligórska A, i in.; Colorectal neuroendocrine neoplasms — management guidelines. 2017; Volume 68; Number 2; 250-260
<b>PNNT 2017</b>	Lipiński M, Rydzewska G, Foltyn W, I in.; Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms, including gastrinoma — management guidelines; 2017; Volume 68; Number 2; 1358-153.
<b>PTE 2014</b>	Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W, Kos-Kudła B, Bałdys-Waligórska A, Zieliński G, Bednarczuk T, Hubalewska-Dydejczyk A, Kamiński G, Marek B, Daroszewski J, Waśko R, Lewiński A. Akromegalia — nowe spojrzenie na pacjenta. Polskie propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii w świetle aktualnych doniesień, <i>Endokrynologia Polska Tom/Volume 65; Zeszyt edukacyjny I/Education supplement I/2014</i>
<b>SEEN 2013</b>	Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E; grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly, <i>Endocrinol Nutr.</i> 2013;60(8):457.e1---457.e15

### Publikacje

<b>Astruc 2005</b>	Astruc B, Marbach P, Bouterfa H, Denot C, Safari M, Vitaliti A, Sheppard M. Long-acting octreotide and prolonged-release lanreotide formulations have different pharmacokinetic profiles. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2005 Jul;45(7):836-44.
<b>AWA_OT.4352.2.2016</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Weryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Somatuline Autogel we wskazaniu: Leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4352.2.2016. Data ukończenia: 04.03.2016 r.
<b>ChPL Sandostatin</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin
<b>ChPL Sandostatin LAR</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin LAR
<b>ChPL Somatuline Autogel</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline Autogel
<b>ChPL Somatuline PR</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline PR

**Opinia RP 96/2012**

Opinia Rady Przejrzystości nr 96/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. o utworzeniu odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum we wskazaniu refundacyjnym: akromegalia.

**Sidéris 2012**

Sidéris L, Dubé P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in Neuroendocrine Tumors. *Oncologist*. 2012;17(6):747-55.



## 7. Załączniki

Załącznik 1. Zakres wskazań objętych refundacją w chemioterapii wg ICD-10 przedstawiony w załącznikach dla produktów leczniczych zawierających lanreotyd i oktreotyd

NAZWA ICD-10	Lanreotidum	Octreotidum
brzuszną część przełyku	x	
ciała przyaortowe i inne ciała przyzwojowe	x	x
część układu trawiennego niedokładnie określona	x	x
część wewnątrzwydzielnicza trzustki	x	x
dno żołądka	x	x
dolna trzecia część przełyku	x	
dwunastnica	x	x
ektopowe wydzielanie hormonów, gdzie indziej niesklasyfikowane	x	x
esica	x	x
głowa trzustki	x	x
górną trzecią część przełyku	x	
gruczoł przytarczowy	x	x
gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony	x	x
inna część trzustki	x	x
inne nadmierne wydzielanie hormonów pochodzenia jelitowego	x	x
inne określone zaburzenia wewnątrzwydzielnicze z wyłączeniem zaburzeń czynności szyszynki i progerii	x	x
jelito cienkie, nieokreślone	x	x
jelito czcze	x	x
jelito kręte	x	x
jelito ślepe	x	x
kłębek szyjny	x	x
krzywizna mniejsza żołądka, nieokreślona	x	x
krzywizna większa żołądka, nieokreślona	x	x
nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia		x
nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia w przypadku: guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia	x	
nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych	x	x
nowotwór złośliwy innych i niedokładnieokreślonych narządów trawiennych	x	x
nowotwór złośliwy jelita cienkiego	x	x
nowotwór złośliwy jelita grubego	x	x
nowotwór złośliwy odbytnicy	x	x
nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	x	x
nowotwór złośliwy trzustki	x	x
nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego	x	x
nowotwór złośliwy żołądka	x	x
odźwiernik	x	x
ogon trzustki	x	x
okrężnica poprzeczna	x	x
okrężnica wstępująca	x	x

NAZWA ICD-10	Lanreotidum	Octreotidum
okrężnica zstępująca	x	x
okrężnica, nieokreślona	x	x
oskrzele główne	x	x
oskrzele lub płuco, nieokreślone	x	x
piersiowa część przełyku	x	
płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne	x	x
płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne	x	x
płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe	x	x
przełyk, nieokreślony	x	
przewód nosowo-gardłowy	x	x
przewód pokarmowy, część nieokreślona	x	x
przewód trzustkowy	x	x
przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) w przypadku guzów typu tyreotropinoma (w przypadkach innych niż określone w chpl) oraz kortykotropinoma		x
przysadka gruczołowa	x	x
rak przełyku	x	
szyjna część przełyku	x	
szyszynka	x	x
śledziona	x	x
środkowa trzecia część przełyku	x	
trzon trzustki	x	x
trzon żołądka	x	x
trzustka, nieokreślona	x	x
uchylek meckela	x	x
ujście odźwiernika	x	x
wpust	x	x
wyrostek robaczkowy	x	x
zaburzenia wewnątrzwydzielnicze, nieokreślone	x	x
zajęcie wielu gruczołów dokrewnych, nieokreślone	x	x
zespół rakowiaka	x	x
zgięcie śledzionowe	x	x
zgięcie wątrobowe	x	x
zmiana przekraczająca granice jelita cienkiego	x	x
zmiana przekraczająca granice narządów trawiennych	x	x
zmiana przekraczająca granice okrężnicy	x	x
zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca	x	x
zmiana przekraczająca granice przełyku	x	
zmiana przekraczająca granice trzustki	x	x
zmiana przekraczająca granice żołądka	x	x
żołądek, nieokreślony	x	x
<b>Suma końcowa wskazań objętych refundacją</b>	<b>75</b>	<b>67</b>