



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LANREOTIDUM

INDICAȚIE:

TRATAMENTUL TUMORILOR NEUROENDOCRINE GASTROENTEROPANCREATICE (GEP-NETS) DE GRADUL 1 ȘI UN SUBSET AL GRADULUI 2 (INDICE KI67 PÂNĂ LA 10%) DE ORIGINE MEZENTERICĂ, PANCREATICĂ SAU NECUNOSCUTĂ (ACOLO UNDE A FOST EXCLUSĂ ORIGINEA ÎN HEMICOLONUL STÂNG ȘI RECT), LA PACIENȚII ADULȚI CU BOALĂ LOCAL AVANSATĂ NEREZECABILĂ SAU LA CEI CU BOALĂ METASTATICĂ

Data depunerii dosarului

12.12.2016

Număr dosar

34913

PUNCTAJ: 40



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Lanreotidum

1.2. DC: Somatuline Autogel 120 mg

1.3. Cod ATC: H01CB03

1.4. Data eliberării APP: aprilie 2012

1.5. Deținătorul de APP: Ipsen Pharma, Franța

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrația	120 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie x o seringă preumplută PE tereftalat/Al/PE laminată x 0,5 ml prevăzută cu sistem de siguranță automat și un ac din oțel (1.2 mm x 20 mm), teaca din plastic pentru ac (PEID) și un opritor pentru piston (bromobutil cauciuc)

1.8. Preț (lei) conform CaNaMed

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	4667.07 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	4667.07 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Somatuline Autogel 120 mg [1]

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (GEP-NETs) de gradul 1 și un subset al gradului 2 (indice Ki67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stang și rect), la pacienții adulți cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică	120 mg lanreotidă administrată la interval de 28 zile.	Tratamentul cu Somatuline Autogel trebuie continuat atât timp cât este necesar pentru controlul tumorii. Tratament cronic

Insuficiență renală/hepatică La pacienții cu funcția renală sau hepatică afectată nu este necesară ajustarea dozei, datorită indicelui terapeutic larg al lanreotidei.

Pacienți vârstnici La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei, datorită indicelui terapeutic larg al lanreotidei.

Copii și adolescenți Somatuline Autogel nu este recomandat la copii și adolescenți datorită datelor insuficiente referitoare la siguranță și eficacitate.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial, în 6 aprilie 2016, raportul de evaluare [2] pentru lanreotidum, indicat pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (GEP-NETs) de gradul 1 și un subset al gradului 2 (indice Ki67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în



hemicolonul stang și rect), la pacienții adulți cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică.

Necesitatea terapeutică

Tumorile neuroendocrine (TNE) gastroenteropancreatice formează un grup eterogen de cancere rare identificate mai ales în intestinul gros și pancreas. În vederea diagnosticării se utilizează teste morfologice și imunohistochimice. Rata supraviețuirii după 5 ani este de aproximativ 50% iar factorii care determină un prognostic slab sunt nivelul redus de diferențiere, gradul histologic crescut și prezența metastazelor.

Tratamentul de prima linie este reprezentat de rezecția chirurgicală. Dacă aceasta este contraindicată de stadiul avansat sau metastatic, schema terapeutică va ține seama de originea și caracteristicile tumorii. Trebuie identificate formele funcționale, responsabile de simptomatologia clinică care variază dependent de originea neoplasmului și cele non-funcționale.

În cazul unei tumori care nu înregistrează progresie și este non-funcțională (60 până la 80% dintre situații) se recomandă monitorizarea pacientului.

În momentul în care tumora devine funcțională se recomandă tratamentul simptomatic cu analogi de somatostatină sau interferon alfa în vederea reducerii amplitudinii simptomelor. Dacă se constată și progresia bolii se vor utiliza medicamente chimioterapice cu acțiune la țintă pentru TNE cu localizare la nivelul pancreasului sau chemoembolizare.

Medicamente care prezintă eficacitate superioară terapiilor convenționale în termeni de supraviețuire globală și calitate a vieții sunt în continuare necesare pentru tratamentul TNE gastroenteropancreatice nerezecabile, local avansate sau metastatice.

Medicamente comparator, relevante din punct de vedere clinic în practica medicală din Franța

În prezent nu există niciun medicament autorizat pentru utilizarea în indicația evaluată. Medicamentele indicate în practica terapeutică curentă sunt selectate în funcție de tipul tumorilor, non-progresive sau progresive, astfel:

- pentru tumori non-progresive
 - monitorizarea pacientului,
 - analogi de somatostatină (lanreotid, octreotid)
- pentru tumori progresive
 - chimioterapice: dacarbazină + 5FU sau temozolomidă + capecitabină,
 - terapii la țintă pentru TNE care acționează la nivelul pancreasului: everolimus, sunitinib.

Se recomandă terapia simptomatică cu analogi de somatostatină dacă tumorile sunt funcționale, indiferent de stadiul progresiei.

Octreotidum (Sandostatinum LP) este indicat pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu TNE avansată la nivelul zonei medii intestinale sau cu localizare necunoscută a situsului primar. Medicamentul nu a fost evaluat tehnic, de către experții HAS, în vederea estimării beneficiului terapeutic actual sau suplimentar.

Everolimus (Afinitor) este utilizat în tratamentul TNE de origine pancreatică, nerezecabile sau metastatice, diferențiate, care determină progresia bolii la pacientul adult. Medicamentul Afinitor prezintă beneficiu terapeutic important și un beneficiu adițional minor (ASMR IV) în ceea ce privește eficacitatea terapeutică la pacienții cu TNE pancreatice avansate.



Sunitinibum (Sutent) este autorizat ca tratament în TNE de la nivelul pancreasului, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate, la pacienții adulți în situația progresiei bolii. Eperieneța clinică în administrarea medicamentului sunitinibum ca terapie de primă linie este limitată. Evaluarea tehnică a DCI Sunitinibum a indicat un beneficiu terapeutic moderat și lipsa unui beneficiu suplimentar (ASMTR V).

Alte tehnologii recomandate: embolizare sau chemoembolizare (TNE de origine pancreatică) și radioterapia.

Analiza informațiilor existente

În vederea evaluării tehnice, producătorul medicamentului Lanreotidum a furnizat rezultatele obținute dintr-un studiu comparativ de fază III, versus placebo, randomizat, dublu-orb, intitulat CLARINET.

Informații privind eficacitatea medicamentului lanreotidum. Studiul clinic CLARINET

Studiul clinic multicentric CLARINET a avut o durată de 96 săptămâni și a urmărit efectul antiproliferativ al lanreotidei la pacienții cu TNE gastroenteropancreatice.

Obiectivul principal vizat a fost **eficacitatea** lanreotidei în termeni de supraviețuire fără progresia bolii (SFP) la pacienți adulți care au prezentat o TNE enteropancreatică non-funcțională bine sau moderat diferențiată.

Criterii de includere:

- adulți (vârsta ≥ 18 ani),
- tumori neuroendocrine confirmate histologic,
- TNE metastatic sau local avansate, nerezecabile pentru care a fost înregistrat refuzul pacientului referitor la rezecția chirurgicală,
- tumori măsurabile conform criteriilor RECIST,
- TNE enteropancreatice non-funcționale de origine necunoscută sau cu debut la nivelul pancreasului, intestinului mediu sau terminal ori gastrinom (sindrom Zollinger-Ellison) controlat adecvat cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP), stabil în ultimele 4 luni anterior înrolării în studiul clinic,
- tumori bine sau moderat diferențiate,
- $Ki67 \leq 105$,
- scor al statusului de performanță OMS ≤ 2 .

Criterii de nonincludere:

- terapia cu interferon, chemoembolism sau chimioterapie în ultimele 6 luni, anterior includerii în studiul clinic,
- tratament anterior cu radionuclizi,
- terapia cu analogi de somatostatină, cu excepția administrării timp de 15 zile, cu cel puțin 6 luni anterior includerii,
- intervenție chirurgicală majoră pentru TNE în ultimele 3 luni,
- neoplazie endocrină multiplă.

Pacienții au fost randomizați 1: 1 pentru a primi fie lanreotid Autogel 120 mg la fiecare 28 zile ($n = 101$) sau placebo ($n = 103$), clorură de sodium 0,9% mg la 28 de zile, timp de 96 săptămâni, fără ajustarea dozei. Stratificarea s-a realizat dependent de prezența/absența progresiei tumorale la momentul inițial și pe parcursul tratamentelor primite sau nu, în pealabil.

Obiectivul principal urmărit a fost determinat prin supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) definită ca perioada de timp cuprinsă între progresia bolii (evaluată în orb de un comitet radiologic independent)



sau decesul, ca urmare a randomizării.

Obiective secundare:

- procentul de pacienți în viață care nu au înregistrat progresia bolii între S48 și S96,
- supraviețuirea globală (conform protocolului aprobat pentru studiul clinic CLARINET),
- calitatea vieții evaluată prin chestionarele EORTC QLQ-C30 și QLQ-GI.NET21,
- toleranța medicamentului.

Analiza criteriilor a fost realizată pentru populația aflată în intenție de tratament. SFP a fost estimată folosind testul log rank ajustat în funcție de factorii care au determinat stratificarea, pentru un model Kaplan-Meier.

Rezultatele obținute

I. Caracteristicile pacienților

204 pacienți au fost înrolați în studiul clinic: 101 în brațul lanreotidum și 103 în brațul placebo. Grupurile au fost comparabile din perspectiva caracteristicilor demografice.

52% dintre subiecți au fost bărbați cu valoarea mediană a vârstei de 63 ani.

96% au prezentat o tumoră stabilă, conform criteriilor RECIST, 99,5%, bine-diferențiată, 69% de grad 1 și 72% cu un index de peoliferare Ki67 \leq 5%.

Originea tumorilor TNE nu a fost similară între grupurile de tratament iar procentul bolnavilor cu insuficiență hepatică a fost variabil, cuprins între 25 și 50%, fiind mai mare în brațul lanreotidum (22,8%) comparativ cu placebo (11,7%).

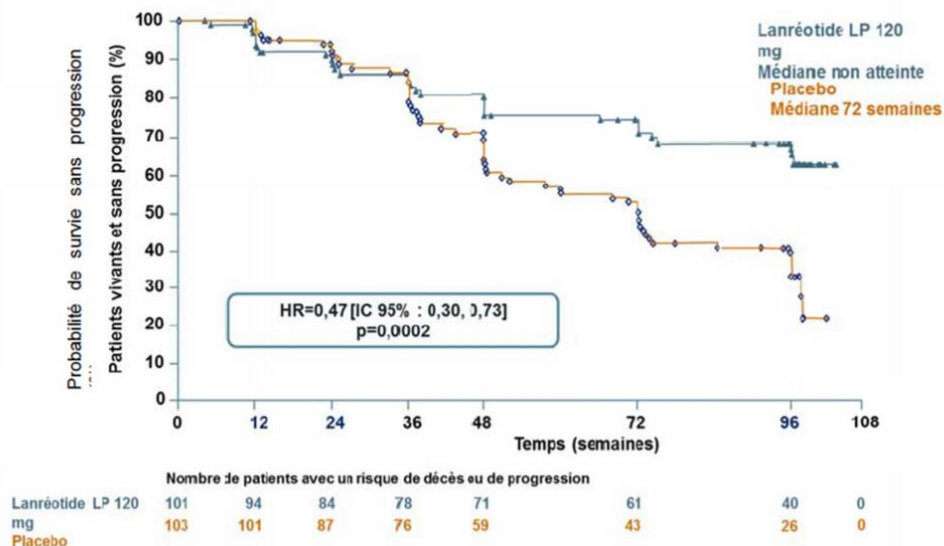
15% dintre pacienți au fost tratați cu medicamente chimioterapice și 39% au urmat o terapie chirurgicală.

II. Supraviețuirea fără progresia bolii

Medicamentul lanreotidum și-a demonstrat superioritatea comparativ cu placebo: în S96, valoarea mediană până la înregistrarea progresiei tumorale sau a decesului, nu a fost determinată în grupul lanreotidei, iar în brațul placebo a fost de 18 luni: HR=0,47 CI95% [0,30-0,73].

Cei 101 pacienți randomizați la lanreotidum au raportat 30 de cazuri de progresie tumorală și 2 decese, față de 60 de evenimente nedorite observate în brațul placebo, în care au fost incluși 103 pacienți (58 situații de progresie tumorală și două decese).

Figure 1 : critère de jugement principal : survie sans progression (population ITT)





Rezultatele analizei per protocol (PP) realizate pentru 197 pacienți nu au fost prezentate în raportul HAS dar concordă cu cele obținute din analiza populației aflate în intenție de tratament.

III. Obiective secundare

În săptămâna 96 procentul pacienților în viață care **nu au înregistrat progresie tumorală** a fost semnificativ mai mare în grupul lanreotidei comparativ cu placebo: 52,5% versus 25,2% OR=3.27, CI95% [1,81-5,92].

Referitor la **supraviețuirea globală** nu au fost înregistrate diferențe semnificative între grupurile de tratament: HR=1.05, CI95% [0.55-2.03]. În raportul de evaluare se menționează că doi pacienți din fiecare grup au decedat în timpul celor 96 de săptămâni de randomizare. La analiza finală, după ridicarea restricției s-a constatat că 19 pacienți din grupul lanreotidei și 17 din grupul placebo au decedat.

Calitatea vieții evaluată conform chestionarului EORTC QLQ-C30 a fost similară între brațele de tratament: s-a observat o ameliorare de 5.18 ± 3.73 puncte pentru pacienții care au primit lanreotidum comparativ cu 4.87 ± 3.7 puncte în grupul placebo. Diferența de 0.31 puncte nu a fost considerată statistic semnificativă, CI95% [-5.73;5.10].

Informații privind siguranța medicamentului lanreotidum, conform rezultatelor studiului CLARINET

Analiza a fost realizată în baza datelor obținute de la pacienții care au primit cel puțin o doză de lanreotidum respectiv placebo.

89% dintre pacienții tratați cu lanreotidum versus 91% din grupul placebo au raportat cel puțin un eveniment nedorit; se observă că procentele sunt comparabile. Numărul cazurilor în care tratamentul a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse a fost similar în cadrul celor două brațe. 31,1% dintre pacienții care au raportat un eveniment nedorit grav au fost randomizați în grupul placebo comparativ cu 25% dintre cei tratați cu lanreotidum. Evenimentele adverse observate frecvent (>10%) pe parcursul studiului clinic sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul nr. I - Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiul CLARINET

	Lanreotidum (n=101)	Placebo (n=103)
Afecțiuni gastrointestinale n(%)	68 (67.3)	65 (63.1)
Diaree	35 (34.7)	36 (35)
Crampe abdominale	24 (23.8)	17 (16.5)
Vomismente	19 (18.8)	9 (8.7)
Greață	14 (13.9)	14 (13.6)
Constipație	12 (11.9)	13 (12.6)
Flatulență	12 (11.9)	9 (8.7)
Infecții și infestări	41 (40.6)	46 (44.7)
Nazofaringită	9 (8.9)	16 (15.5)
Probleme generalizate și anomalii la administrare	36 (35.6)	43 (41.7)
Astenie	10 (9.9)	15 (14.6)
Afecțiuni musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	34 (33.7)	24 (23.3)
Dureri dorsale	12 (11.9)	11 (10.7)
Afecțiuni ale Sistemului Nervos	32 (31.7)	19 (18.4)
Migrene	16 (15.8)	11 (10.7)
Afecțiuni vasculare	24 (23.8)	18 (17.5)
Hipertensiune	13 (12.9)	5 (4.9)
Probleme hepatice	20 (19.8)	10 (9.7)
Litiază biliară	14 (13.9)	7 (6.8)



Concluzii

Utilizarea lanreotidei în doze anti-tumorale în stadiul bolii în care nu poate fi recomandat nici un alt tratament, a demonstrat un **beneficiu în termeni de supraviețuire fără progresia bolii** respectiv îmbunătățirea calității vieții, dar nu și ameliorarea supraviețuirii globale. În studiul clinic au fost înrolați pacienți diagnosticați cu patologie non-funcțională nonprogresivă; transferabilitatea datelor la pacienții cu afecțiune funcțională și/sau progresivă nu poate fi determinată.

Utilizarea analogilor de somatostatină este recomandată pentru tratarea TNE digestive, inoperabile, ca alternativă la simpla monitorizare a tumorilor nonprogresive.

În literatura de specialitate nu există informații suficiente pentru diferențierea efectelor analogilor de somatostatină.

Comisia a considerat că beneficiul terapeutic pentru lanreotidum este **important**, ca tratament al tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (GEP-NETs) de gradul 1 și un subset al gradului 2 (indice Ki67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stang și rect), la pacienții adulți cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică.

Luând în considerare beneficiul terapeutic demonstrat în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii dar totodată și lipsa unui avantaj în termeni de supraviețuire globală în acest stadiu al bolii în care niciun tratament curent nu și-a dovedit eficacitatea, Comisia de evaluare din cadrul HAS a considerat că lanreotidum nu prezintă un **beneficiu terapeutic adițional (ASMR V)** pentru pacienții diagnosticați cu tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice nerezecabile, care nu sunt progresive, local avansate sau metastatice.

Lanreotidum reprezintă tratament de primă intenție, o alternativă la simpla monitorizare a evoluției bolii. Dacă se observă progresia bolii, nu se recomandă utilizarea medicamentului lanreotidum în strategia terapeutică deoarece, în aceste condiții, medicamentul nu este eficient în practica clinică.

A fost recomandată compensarea medicamentului Lanreotidum, în procent de 65%.

2.2. NICE/SMC

Medicamentul cu DCI Lanreotidum nu a fost evaluat tehnic de autoritățile competente din Marea Britanie dar indicația este rambursată din 27 februarie 2015.

2.3. IQWIG/G-BA

Autoritățile competente germane nu au publicat raport de evaluare și/sau rezoluție pentru medicamentul Lanreotidum. Indicația este rambursată în Germania din 3 martie 2015.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Lanreotidum este rambursat în 18 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Norvegia, Olanda, Polonia, Slovenia, Slovacia, Spania și Suedia.



4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI INFORMAȚII PRIVIND COSTUL TERAPIEI

Din punct de vedere histopatologic și imunohistochimic neoplasmalele gastr-entero-pancreatice au fost clasificate în anul 2010 de OMS în tumori neuroendocrine (NET), carcinoame neuroendocrine (CNE), carcinoame neuroendocrine cu adenocarcinom mixt (MANEC) și leziuni asemănătoare tumorilor:

- 1) OMS 1 -TNE G1, Ki-67 \leq 2%,
- 2) OMS 2 - TNE G2, Ki-67 3%–20%,
- 3) OMS 3 - CNE G3, Ki-67 >20%
 - MANEC
 - Leziuni asemănătoare tumorilor

Ghidul Societății Europene pentru Tumorile Neuroendocrine (ENETS) publicat în anul 2016, prezintă următoarele opțiuni de tratament [3]:

- ❖ TNE G1 și G2 – se recomandă intervenția chirurgicală cu scop curativ indiferent de prezența metastazelor la nivel hepatic și/sau în nodulii limfatici,
- ❖ în patologia nerezecabilă terapia urmărește controlul
 - ✓ simptomelor secundare hipersecreției de hormoni peptidici/amine care determină apariția unui sindrom funcțional (sindrom carcinoid, diaree și alte simptome dependente de neoplasmalele neuroendocrine-NEN- pancreatice) și
 - ✓ creșterea tumorii
- ❖ selectarea terapiei administrate se face în funcție de dimensiune, distribuție, numărul leziunilor hepatice, vascularizare și indexul de proliferare,
- ❖ radioterapia internă selectivă (SIRT) este considerată o opțiune experimentală fiind necesar un studiu clinic comparativ pentru SIRT și embolizare în vederea determinării toleranței pe termen lung a SIRT în managementul NEN,
- ❖ chirurgia pentru reducerea volumului tumorii
 - alternativă la terapia locală, regională (embolizare, chemembolizare, radioembolizare, ablație prin radiofrecvență sau distrugere cu microunde),
 - recomandată în cazul tumorilor cu funcționare necontrolată, mai ales la pacienții cu sindrom carcinoid, insulinom refractar, glucagonom sau vipom ori tumori dependente de secreția PTH,
 - poate fi utilizată dacă tumorile sunt nefuncționale și nu s-a înregistrat progresia bolii în ultimele 6 luni, dar pacienții prezintă simptome legate de încărcarea tumorală,
 - unele studii retrospective au demonstrat că în cazul metastazelor hepatice chirurgia ameliorează supraviețuirea dar nu s-a stabilit dacă aceasta este benefică și pentru pacienții asimptomatici,
 - rata de recurență a bolii pe 3-5 ani, după chirurgia curativă este mare,
 - în sindromul carcinoid este important controlul hipersecreției de serotonină cu analogi de somatostatină (SSA), anterior intervenției chirurgicale pentru a preveni criza carcinoidă,
- ❖ transplantul hepatic
 - nu este recomandat în NEN avansat,
 - opțiune terapeutică în sindromul carcinoid sau în alte NET funcționale, afectare hepatică extinsă refractară la diferite tratamente sistemice inclusiv SSA, interferon alfa, terapii locale, regionale și PRRT (Terapia cu radionuclizi cu receptori peptidici); pacienții sunt atent selecționați pentru a prezenta NET diferențiat, excluderea bolii extrahepatice prin optimizarea stadializării, nivel mic al bilirubinei serice totale,

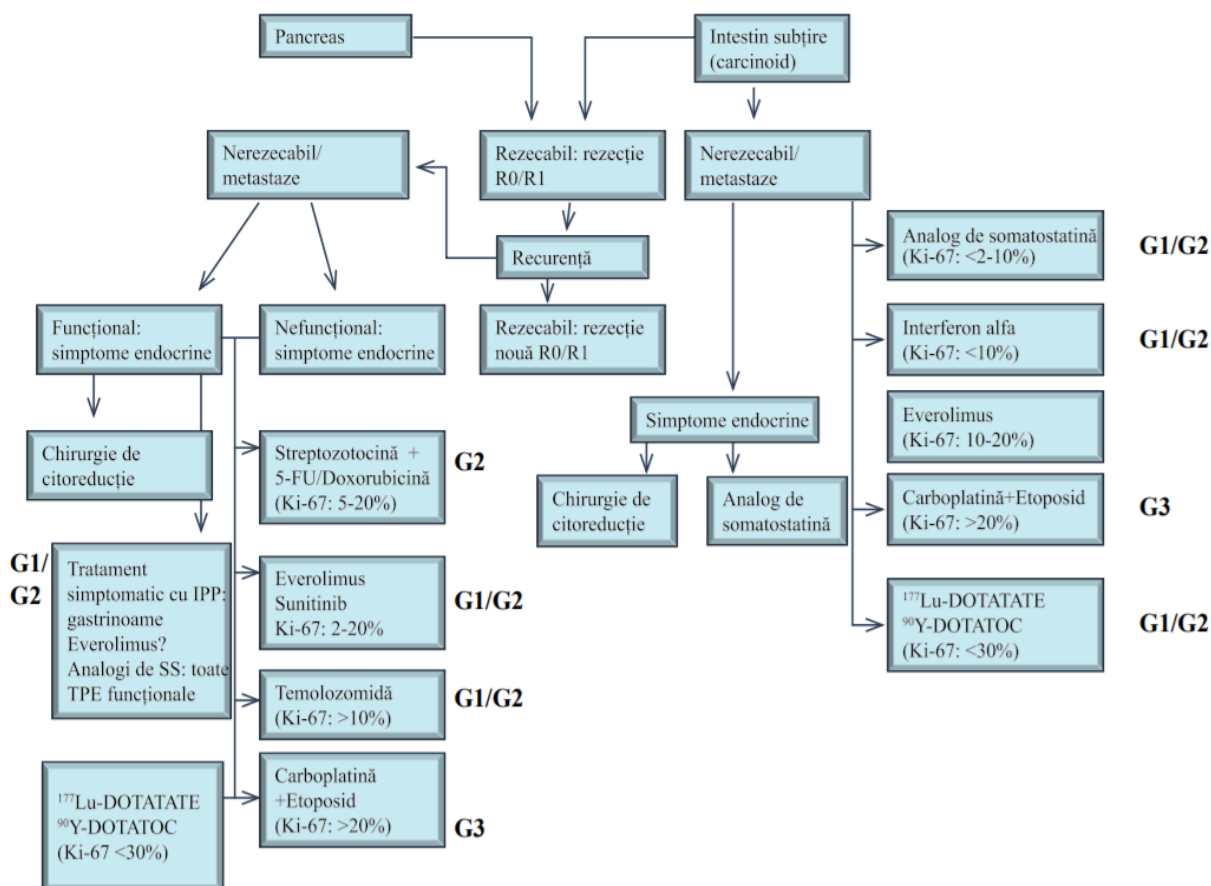


- poate crește ratele supraviețuirii pe 5 ani pentru pacienții diagnosticați cu NET
- ❖ tratamentul sistemic
 - **analogi de somatostatină (SSA)** și compuși noi pentru controlul sindromului
 - ✓ SSA reprezintă tratament de primă linie în neoplasme NEN funcționale, active inclusiv tumori asociate cu sindromul carcinoid și în tumori NET funcționale, active, endocrine, pancreatice (vipom sau glucagonom),
 - ✓ octreotidum și **lanreotidum** prezintă eficacitate similară pentru controlul simptomelor; se precizează că medicamentele cu durată lungă de acțiune (octreotid LAR 10-30 mg i.m./lună și lanreotid Autogel 60-120 mg s.c./lună) sunt utilizate pe termen mediu și lung,
 - ✓ pasireotid este un SSA aprobat pentru tratamentul tumorilor de la nivelul glandei pituitare asociate cu boala Cushing sau acromegalie
 - ✓ telotristat etiprat este un inhibitor oral al recaptării serotoninei, un medicament inovator în sindromul carcinoid refractar
 - **analogi de somatostatină** pentru controlul creșterii tumorale
 - ✓ **lanreotid Autogel** este recomandat ca tratament de linia întâi pentru NET localizate în porțiunea medie a intestinului,
 - ✓ SSA pot fi utilizați în NET care prezintă localizare diferită (rectală, bronșică) dacă statusul receptorului SSTR este pozitiv (determinat imagistic sau histologic) dacă tumorile prezintă o creștere ușoară, sunt de tipul G1 sau G2 și au un indice Ki-67 < 10%,
 - ✓ SSA reprezintă o opțiune terapeutică în neoplasmul NEN cu receptor al somatostatinei negativ, dacă volumul este mic și se consideră că analiza imagistică poate oferi informație fals negativă cu privire la statusul SSTR; poate fi folosită și imunocolorarea cu anticorpi SSTR2
 - interferonul alfa reprezintă un tratament de linia a doua pentru neoplasme NEN funcționale, active; în caz de intoleranță se recomandă utilizarea peginterferonului alfa,
 - medicamente noi cu acțiune la țintă: everolimus și sunitinib sunt aprobate pentru tratamentul tumorilor NET pancreatice G1/G2 progresive, indiferent de stadiul Ki-67 și încărcarea tumorală; pot fi utilizate ca tratament de primă linie sau în a doua linie terapeutică, în funcție de chimioterapie sau după SSA,
 - ✓ everolimus este indicat în NET avansat de origine non-pancreatică dacă s-a înregistrat progresia bolii (NET intestinal sau pulmonar); poate fi utilizat în NET cu origine în porțiunea mediană a intestinului ca a doua sau a treia opțiune de tratament, după eșecul SSA, interferonului alfa sau PRRT,
 - ✓ nu există informații suficiente pentru utilizarea altor terapii la țintă: bevacizumab, sorafenib, pazopanib sau axitinib în neoplasmul NEN de origine pancreatică sau non-pancreatică
 - chimioterapia sistemică este indicată în:
 - tumori NET progresive sau cu volum mare, pancreatice și în neoplasme NEN G3 (tumori bine sau moderat diferențiate cu scor Ki67 > 20%) și NEC G3 (tumori cu celule mari sau mici cu scor Ki67 > 20%),
 - tumori NET cu localizare diferită (pulmonară, în timus, gastrică, la nivelul colonului și/sau rectului) dacă scorul Ki67 este mai mare decât pentru nivelul G2, boala prezintă progresie rapidă și s-a înregistrat eșecul altor tratamente sau dacă receptorul somatostatinei este internalizat; alți factori care influențează alegerea schemei terapeutice sunt volumul tumoral, simptomatologia

pacientului, progresia tumorală rapidă (în mai puțin de 6-12 luni) sau dacă se poate obține un răspuns în urma intervenției chirurgicale,

- streptozocin+5-fluorouracil (STZ/5-FU),
 - doxorubicin + STZ,
 - temozolomid + capecitabin,
- terapia cu radionuclizi peptidici (PRRT) este indicată în tumori NET progresive SSTR pozitive (în care toate leziunile sunt pozitive)
- ✓ se folosește după eșecul primei linii terapeutice,
 - ✓ ^{90}Y și/sau ^{177}Lu -SSA sunt recomandate, ultimul tot mai frecvent datorită toxicității renale scăzute.

Algoritm de tratament pentru tumorile neuroendocrine gastroenteropancreatice conform ghidului ESMO publicat în octombrie 2012 [4] este redat în schema de mai jos.



CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Solicitantul a propus Octreotidum ca medicament comparator pentru Lanreotidum. Considerăm că octreotidum este comparatorul relevant pentru practica clinică din România, deoarece respectă criteriile prevăzute de OMS 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.

Având în vedere protocolul de prescriere pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine, publicat în Ordinul MS/CNAS 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, considerăm corectă



aprecierea companiei solicitante privind utilizarea, pentru calculul costurilor terapiilor anuale, a dozelor recomandate în protocolul de prescriere, respectiv:

- 120 mg lanreotidum administrată la interval de 28 zile și
- 20mg sau 30 mg octreotid LAR (forma cu eliberare prelungită) la 28 de zile, cu posibilitatea creșterii dozei până la 60mg/lună.

Lanreotidum

Somatuline Autogel 120 mg (Ipsem Pharma-Franța) este condiționat în cutii x o seringă preumplută PE tereftalat/Al/PE laminată x 0,5 ml prevăzută cu sistem de siguranță automat și ac din oțel (1,2 mm x 20mm), teacă din plastic pentru ac (PEID) și un opritor pentru piston (bromobutil cauciuc) care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 4667,07 lei.

Costul anual al terapiei cu Lanreotid Autogel 120 mg este: 56004,84 lei (4667,07/28 zile x 12 administrări).

Octreotidum

Sandostatin LAR 20 mg (Novartis Pharma GmbH, Germania) este condiționat în cutii x 1 flacon cu pulbere (microsfere) + o seringă preumplută cu 2 ml solvent + un adaptor pentru flacon + 1 ac pentru injectare cu sistem de siguranță, care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 2919,71 lei.

Costul anual al terapiei cu Sandostatin LAR 20 mg este: 35036, 52 lei (2919,71 x 12).

Sandostatin LAR 30 mg (Novartis Pharma GmbH, Germania) este condiționat în cutii x 1 flacon cu pulbere (microsfere) + o seringă preumplută cu 2 ml solvent + un adaptor pentru flacon + 1 ac pentru injectare cu sistem de siguranță, care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 4344,14 lei.

Costul anual al terapiei cu Sandostatin LAR 30 mg este: 52129,44 lei (4344,14 x 12).

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii se constată că medicamentul Somatuline Autogel 120 mg este cu 59,84% mai scump comparativ cu Sandostatin LAR 20 mg și cu 7,4% mai scump decât Sandostatin LAR 30 mg. Medicamentul Somatuline Autogel 120 mg generează un impact bugetar pozitiv.

5. Punctajul obținut

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1.HAS - BT important	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1.NICE/SMC –nu există raport de evaluare	0	0
2.2. IQWIG/GBA – nu a fost evaluat	0	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 18 țări	25	25
4. Calculul costurilor terapiei		
Lanreotidum (Somatuline Autogel 120 mg) – impact bugetar pozitiv față de octreotidum (Sandostatin LAR)	0	0
TOTAL PUNCTAJ	40 puncte	



6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Lanreotidum **nu întrunește punctajul de admitere** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul Lanreotidum indicat în:
„tratamentul tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (GEP-NETs) de gradul 1 și un subset al gradului 2 (indice Ki67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stang și rect), la pacienții adulți cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică”.

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Somatuline Autogel 120 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, versiunea revizuită în iunie 2015;
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Somatuline LP 120 mg, solution injectable à libération prolongée en seringue préremplie, Avis CT 14772 du 6 avril 2016;
3. Pavel M. et al., Consensus Guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site, Neuroendocrinology, Karger AG, Basel 2016;
4. Öberg et al, Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii124-vii130, 2012.

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu