

Wyniki fazy retrospektywnej badania obserwacyjnego Lanro-Study oceniającego zużycie zasobów ochrony zdrowia w populacji polskich pacjentów z akromegalią, leczonych preparatem Somatuline AUTOGEL

*Ewa Orlewska¹, Beata Kos-Kudła², Jerzy Sowiński³, Krzysztof Sworczak⁴,
Wojciech Zgliczyński⁵, Grupa Badaczy badania Lanro-Study

¹Centrum Farmakoeconomiki, Warszawa

Kierownik Centrum: dr n. med. Ewa Orlewska

²Klinika Endokrynologii i Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła

³Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Poznań

Kierownik Kliniki: dr hab. Marek Ruchała, prof. UM

⁴Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Kierownik Kliniki: dr hab. med. Krzysztof Sworczak, prof. GUMed

⁵Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

THE RETROSPECTIVE PHASE RESULTS OF OBSERVATIONAL STUDY LANDRO-STUDY ASSESSING RESOURCE UTILIZATION IN THE POPULATION OF POLISH ACROMEGALIC PATIENTS TREATED WITH SOMATULINE AUTOGEL

Summary

Aim. To present the results of Lanro-Study retrospective phase.

Material and methods. Lanro-Study is a multicenter, non-interventional, observational study on resource utilization in the population of Polish acromegalic patients treated with Somatuline Autogel at normal (4 weeks) or extended (6 or 8 weeks) dosing interval. During the 12-month retrospective phase all routinely collected medical data (e.g. GH, IGF-1, glucose concentration, clinical symptoms), any changes in the treatment scheme and baseline information for economic evaluation have been evaluated. The end-points for the analysis were: mean serum GH and IGF-1 concentration at every time point, proportion of patients with clinical symptoms of acromegaly, proportion of patients treated with a given pharmaceutical in a given dosing interval, resource utilization per patient/year.

Results. 143 patients were included in the analysis (72% women, in 80% macroadenoma, 72% had undergone pituitary surgery). Mean GH and IGF-1 serum concentration decreased to 5.74 (SD 11.75) $\mu\text{g/l}$ and 41.69 (268.05) $\mu\text{g/l}$ during the treatment with lanreotide AUTOGEL. Most common clinical symptoms were mild/moderate headache (84% patients) and arthralgia (82% patients). During the retrospective phase changes in the treatment scheme have been reported in 54 (38%) patients. In the moment of enrollment in 43 (30%) patients lanreotide AUTOGEL 120 was administered every 4 weeks, in 100 (70%) patients – every 5-9 weeks. Patients were predominantly treated in out-patient setting (4.78 physician visit/patient/year), most common diagnostic examinations were magnetic resonance imaging of brain (0.57/patient/year) and diagnostic ultrasound of neck (0.55/patient/year), most common laboratory tests were IGF-1 (1.96/patient/year), GH (1.49/patient/year), glucose (0.91/patient/year), thyroid hormones (0.43-0.49/patient/year).

Conclusions. The results of the study provides evidence on the use of a drug in a realistic settings and can be utilized as a vehicle for addressing multiple post-approval objectives.

Key words: acromegaly, resource utilization, Lanro-Study, Somatuline AUTOGEL, extended duration

WSTĘP

Akromegalia, choroba charakteryzująca się powiększeniem rąk, stóp, twarzoczaszki oraz narządów wewnętrznych, jest spowodowana długotrwałą ekspozycją

organizmu na podwyższone stężenie hormonu wzrostu (GH), najczęściej (w 99% przypadków) wynikiem obecności gruczolaka przysadki, wydzielającego w nadmiarze ten hormon (1). Zachorowalność na akromegalię szacuje

się na 3-4 przypadki/mln mieszkańców/r, a chorobowość – 69-100/mln mieszkańców/r (2-6). Objawy kliniczne akromegalii wynikają z metabolicznego działania GH i jego obwodowego mediatora – insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), a także miejscowej ekspansji guza.

Długotrwały niekontrolowany wzrost stężenia GH i IGF-1 jest przyczyną zwiększenia ryzyka zgonu. Umieralność chorych na akromegalię jest 2-5 razy większa niż w populacji ogólnej (7, 8). Najczęstszymi przyczynami zgonów są powikłania z zakresu układu sercowo-naczyniowego, nowotwory i zaburzenia układu oddechowego (7, 8).

Głównym celem leczenia akromegalii jest zahamowanie nadmiernego wydzielania GH i IGF-1 oraz usunięcie lub zmniejszenie guza przysadki (9). Metaanaliza badań epidemiologicznych wykazała, że leczenie prowadzące do utrzymania stężenia GH < 2,5 µg/l zmniejsza wskaźnik śmiertelności do poziomu występującego w populacji ogólnej (10). Według najnowszych zaleceń, niezależnie od wyboru sposobu terapii, celem leczenia akromegalii jest doprowadzenie do stężenia GH w surowicy < 1 µg/l i normalizacji stężenia IGF-1 w stosunku do normy wiekowej i płci (11), całkowite usunięcie bądź zredukowanie masy guza, zapobieganie jego wznowie oraz łagodzenie istotnych powikłań towarzyszących chorobie, w szczególności zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i zmian metabolicznych (12).

Nie istnieje pojedyncza metoda terapii, która u większości chorych doprowadzałaby do wyleczenia lub osiągnięcia kontroli akromegalii u wszystkich pacjentów. Leczenie chirurgiczne pozostaje metodą pierwszego rzutu, z wyjątkiem chorych z przeciwwskazaniami do operacji lub niewyrażających zgody na zabieg. Jednak nawet jeśli po operacji uzyskano biochemiczne kryteria wyleczenia akromegalii, po upływie kilku lat może nastąpić wznowa choroby (13, 14). Zastosowanie radioterapii budzi wiele kontrowersji ze względu na częste powikłania oraz odległy w czasie i niepewny efekt (15). Farmakoterapia może być zastosowana jako leczenie pierwszego wyboru u chorych, u których zabieg chirurgiczny nie może być wykonany. Uzasadniona jest również u chorych przed planowaną operacją celem zmniejszenia guza przysadki oraz redukcji objawów klinicznych. Stosowana jest również przewlekłe w przypadku nieskuteczności operacji (16, 17). Obecnie lekami z wyboru w farmakoterapii akromegalii są analogi somatostatyny. Skuteczność poszczególnych analogów zależy od gęstości i typu receptorów obecnych w komórkach guza. Poszczególne analogi somatostatyny wykazują różne powinowactwo do odpowiedniego podtypu receptora. Obecnie dostępne analogi somatostatyny są w stanie zapewnić właściwą kontrolę choroby, tj. znormalizować stężenia GH i IGF-1 u 50-60% leczonych, bez względu na to, czy zostaną zastosowane jako terapia początkowa (pierwotna), czy jako terapia uzupełniająca (wtórna) (18). Objawy kliniczne choroby ustępują lub ulegają istotnemu zmniejszeniu u większości pacjentów. Zmniejszanie rozmiarów guza po zastosowaniu analogów somatostatyny jako leczenia wspomagającego stwierdza się u około 30% chorych, a w przypadku monoterapii analogiem somatostatyny jako pierwszym lekiem – u około 48% (18). W Polsce w leczeniu akromegalii stosowane są obecnie dwa analogi

somatostatyny – oktreotyd (Sandostatin®, Novartis) i lanreotyd (Somatuline®, Ipsen Poland). Kliniczna i biochemiczna kontrola akromegalii za pomocą lanreotydu AUTOGEL jest podobna jak w przypadku oktreotydu LAR i utrzymuje się także przy stosowaniu dłuższych niż 28 dni odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami (19-27).

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie wyników uzyskanych w fazie retrospektywnej badania Lanro-Study, oceniającej zużycie zasobów ochrony zdrowia na leczenie preparatem Somatuline AUTOGEL chorych z akromegalią w Polsce.

MATERIAŁ I METODY

Lanro-Study jest wieloośrodkowym, nieinterwencyjnym, obserwacyjnym badaniem zużycia zasobów ochrony zdrowia w populacji polskich pacjentów z akromegalią, leczonych lanreotydem AUTOGEL z zastosowaniem 4-tygodniowego lub wydłużonego (6 lub 8 tygodni) odstępu między dawkami leku. Badanie składa się z zakończonej fazy retrospektywnej, obejmującej okres 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania, i trwającej co najmniej 24 miesiące fazy prospektywnej. Badanie zaprojektowane zostało w taki sposób, aby przedstawić stosowanie ocenianego leku w warunkach codziennej praktyki klinicznej i dzięki temu dostarczyć informacji dotyczących m.in. optymalnego dawkowania, udokumentować opłacalność leczenia oraz zidentyfikować najlepszą praktykę. Wszystkie decyzje dotyczące leczenia (dawkowanie leku, monitorowanie terapii, zmiana leku etc.) podejmowane były przez lekarza prowadzącego zgodnie z rutynową praktyką w danym ośrodku, a nie dyktowane protokołem badania. Decyzja o stosowaniu lanreotydu AUTOGEL 120 mg w odstępach czasowych dłuższych niż 4 tygodnie była wyraźnie oddzielona od postanowienia o włączeniu chorego do badania i zależała wyłącznie od wskazań, które określał lekarz prowadzący. Pacjenci byli kwalifikowani do badania w czasie rutynowych wizyt ambulatoryjnych. Do badania włączani byli tylko dorośli, leczeni wcześniej z powodu akromegalii co najmniej 1 rok, którym w okresie poprzedzającym włączenie do badania podano co najmniej 3 dawki lanreotydu AUTOGEL. Zbierano również dane retrospektywne dotyczące procesu diagnostyczno-terapeutycznego obejmujące okres 1 roku przed włączeniem do badania. Zgodnie z protokołem rekrutacja ma być prowadzona do czasu włączenia do badania 150 pacjentów leczonych za pomocą lanreotydu AUTOGEL 120 mg lub do czasu włączenia do badania co najmniej 30 chorych otrzymujących lanreotyd AUTOGEL 120 mg co 8 tygodni. W badaniu mogły brać udział wszystkie polskie ośrodki, w których leczeni są chorzy na akromegalię, jedynym kryterium wyboru była dostępność danych i zdolność do ich gromadzenia za pomocą e-CRF.

W fazie retrospektywnej ocenie podlegały wszystkie rutynowo gromadzone dane medyczne: wyniki stężeń GH, IGF-1 i innych testów diagnostycznych, objawy kliniczne, zmiany w schemacie leczenia oraz podstawowe dane ekonomiczne, obejmujące dawkowanie i sposób podania leku (czas przygotowania i wstrzyknięcia leku,

warunki podania leku), ale także przebyte hospitalizacje i konsultacje ambulatoryjne. Punktami końcowymi analizy były:

- średnia stężenia GH i IGF-1 w określonych punktach czasowych,
- odsetek chorych z objawami klinicznymi akromegalii o różnym nasileniu,
- odsetek pacjentów otrzymujących określony lek w danych odstępach czasowych,
- zużycie zasobów w przeliczeniu na pacjenta/rok.

Badanie przeprowadzane jest w zgodzie z rekomendacjami Deklaracji Helsińskiej z 2008 r. oraz rekomendacjami międzynarodowych wytycznych etycznych dla badań epidemiologicznych (28-30). Analiza fazy retrospektywnej badania Lanro-Study wykonana została na podstawie raportu z dnia 18 lipca 2012 r., dotyczącego wizyty włączającej oraz wizyt retrospektywnych.

WYNIKI

Charakterystyka badanej populacji

Ogólna liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia i objętych badaniem wynosiła 143 (71,3% kobiet i 28,7% mężczyzn), w średnim wieku 51,66 lat (SD 14,08 lat), z BMI 29,38 (SD 5,98). U 79,02% chorych stwierdzono obecność makrogruczolaka przysadki, u pozostałych 16,08% – guz odpowiadający mikrogruczolakowi. Średnica guza średnio wynosiła 19,06 mm (SD 12,22). U 16% chorych poza zwiększonym stężeniem GH wykazano również hiperprolaktynemię. Spośród chorób współistniejących stwierdzono u 86 (60,14%) pacjentów nadciśnienie tętnicze, u 47 (32,87%) cukrzycę i u 31 (21,68%) kamicy pęcherzyka żółciowego. Szczegółową charakterystykę populacji pacjentów włączonych do analizy wstępnej przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Charakterystyka populacji badanej (n = 143).

	Liczba/Odsetek
Populacja ogółem	143 (100%)
Mężczyźni	41 (28,7%)
Kobiety	102 (71,3%)
Wiek pacjentów: średnia (SD)	51,66 (14,08)
BMI pacjentów: średnia (SD)	29,38 (5,98)
Wielkość guza	
Makrogruczolak	113 (79,02%)
Mikrogruczolak	23 (16,08%)
Nie wiadomo	7 (4,9%)
Średnica guza (mm): średnia (SD), mediana	19,06 (12,22), 18
Choroby towarzyszące	
Nadciśnienie tętnicze	86 (60,14%)
Cukrzyca	47 (32,87%)
Kamica pęcherzyka żółciowego	31 (21,68%)
Uczestniczenie w badaniach klinicznych w przeszłości	22 (15,38%)

Szczegółowe dane dotyczące rodzaju i czasu terapii stosowanej w przeszłości u 143 chorych zestawiono w tabeli 2. Leczeniu operacyjnemu wcześniej poddano

107 (74,83%) chorych: średni czas od operacji wynosił 7,27 roku. Radioterapię zastosowano u 26 (18,18%) chorych: średni czas od radioterapii wynosił 7,73 roku. Oktreotydem IR i LAR leczono w przeszłości odpowiednio 7 (4,9%) i 118 (82,52%) chorych, lanreotydem PR i AUTOGEL odpowiednio 3 (2,1%) oraz 138 (96,5%) chorych. Jako leczenie uzupełniające 28 chorych (19,58%) otrzymywało w przeszłości bromokryptynę, 11 (7,69%) – kabergolinę, a 10 (6,99%) – pegwisomant. Z powodu współistniejącej u 67 (46,85%) chorych niedoczynności przysadki u 57 chorych stosowano lewotyroksynę, u 46 chorych hydrokortyzon, u 5 desmopresynę, u 19 kobiet estrogeny, a u 11 mężczyzn testosteron.

Tabela 2. Rodzaj i czas terapii stosowanej w przeszłości u 143 chorych z akromegalią.

	Liczba/Odsetek	Średnia	SD	Me
Operacja	107 (74,83%)	–	–	–
Czas od ostatniej operacji (lata)	–	7,27	6,76	5
Radioterapia	26 (18,18%)	–	–	–
Czas od ostatniej radioterapii (lata)	–	7,73	6,17	5
Farmakoterapia				
Oktreotyd IR	7 (4,9%)	–	–	–
Czas trwania wcześniejszej terapii oktreotydem IR (dni)	–	16,86	20,19	10
Oktreotyd LAR	118 (82,52%)	–	–	–
Czas trwania wcześniejszej terapii oktreotydem LAR (miesiące)	–	41,75	34,26	36
Lanreotyd PR	3 (2,1%)	–	–	–
Czas trwania wcześniejszej terapii preparatem Lanreotyd PR (miesiące)	–	37,0	33,6	40
Lanreotyd AUTOGEL	138 (96,5%)	–	–	–
Czas trwania wcześniejszej terapii lanreotydem AUTOGEL (miesiące)	–	18,3	10,54	17
Czas trwania terapii lanreotydem AUTOGEL 120 mg (miesiące)	–	15,8	10,84	12
Bromokryptyna	28 (19,58%)	–	–	–
Czas trwania wcześniejszej terapii bromokryptyną (miesiące)	–	45,95	42,7	36
Kabergolina	11 (7,69%)	–	–	–
Czas trwania wcześniejszej terapii kabergoliną (miesiące)	–	10,58	8,73	9
Pegwisomant	10 (6,99%)	–	–	–
Czas trwania wcześniejszej terapii pegwisomantem (miesiące)	–	9,8	11,24	6

Wskaźniki biochemiczne i objawy choroby

Wartości wskaźników biochemicznych (średnie stężenia GH i IGF-1) w momencie rozpoznania akromegalii,

przed leczeniem lanreotydem, w momencie rozpoczęcia leczenia lanreotydem i w trakcie jego stosowania przedstawiono w tabeli 3. Dane te wskazują, że dzięki zastosowaniu kompleksowego leczenia uzyskano znaczące obniżenie średniego stężenia GH i IGF-1.

Tabela 3. Wskaźniki biochemiczne (średnie stężenia GH i IGF-1) w momencie rozpoznania akromegalii, przed leczeniem lanreotydem, w momencie rozpoczęcia leczenia lanreotydem i w trakcie jego stosowania.

Wskaźnik	Średnia	SD	Me
GH w momencie rozpoznania akromegalii ($\mu\text{g/l}$)	47,00	209,97	14,00
GH przed leczeniem lanreotydem AUTOGEL ($\mu\text{g/l}$)	10,55	24,87	4,40
GH w momencie rozpoczęcia leczenia lanreotydem AUTOGEL ($\mu\text{g/l}$)	11,93	35,08	3,80
GH w czasie leczenia lanreotydem AUTOGEL ($\mu\text{g/l}$)	5,74	11,75	2,70
IGF-1 w momencie rozpoznania akromegalii ($\mu\text{g/l}$)	946,59	470,36	925,00
IGF-1 przed leczeniem lanreotydem AUTOGEL ($\mu\text{g/l}$)	583,17	313,47	518,00
IGF-1 w momencie rozpoczęcia leczenia lanreotydem AUTOGEL ($\mu\text{g/l}$)	525,78	313,66	450
IGF-1 w czasie leczenia lanreotydem AUTOGEL ($\mu\text{g/l}$)	410,69	268,05	340,50

Spośród objawów klinicznych zgłaszanych przez chorych najczęściej występującym był ból głowy (84%) oraz ból stawów (82%) o łagodnym/umiarkowanym nasileniu. Nadmierna potliwość, osłabienie, obrzęk kończyn, chrapanie stwierdzano odpowiednio u 76, 67, 55 i 69% pacjentów. U 13-15% chorych osłabienie, ból stawów i chrapanie osiągały znaczne/silne natężenie (tab. 4).

Leczenie lanreotydem AUTOGEL 120 mg

W momencie włączenia do badania wszyscy chorzy otrzymywali lanreotydem AUTOGEL 120 mg. Lek podawany był najczęściej w warunkach ambulatoryjnych ($n = 121$; 85%), tylko u 17 chorych (12%) w warunkach szpitalnych, a u 5 chorych (3%) w warunkach domowych. U 99% chorych lek podawany był przez fachowych pracowników ochrony zdrowia: pielęgniarkę ($n = 97$; 68%) lub lekarza ($n = 44$; 31%), tylko jeden pacjent samodzielnie dokonywał wstrzyknięć, a jednemu lek podawał opiekun. Czas przygotowania leku wynosił średnio 4,45 min (SD 3,09), mediana 5 min, wstrzyknięcie trwało średnio 1,69 min (SD 1,16), mediana 1 min.

Tabela 4. Objawy kliniczne akromegalii w zależności od ich nasilenia zgłaszane przez 122 chorych w momencie włączenia do badania.

Objaw	Brak	Łagodny	Umiarkowany	O znacznym nasileniu	Bardzo silny
Ból głowy, n (%)	20 (16,4)	39 (32)	54 (44)	9 (7)	0
Nadmierna potliwość	30 (24)	41 (33)	39 (32)	12 (11)	0
Oslabienie	41 (33)	36 (30)	27 (22)	17 (14)	1 (1)
Obrzęk kończyn	55 (45)	44 (36)	15 (12)	8 (7)	0
Ból stawów	22 (18)	35 (29)	48 (39,4)	15 (12)	2 (1,6)
Chrapanie	38 (31)	35 (29)	34 (28)	14 (11)	1 (1)

W fazie retrospektywnej u 89 (62%) pacjentów włączonych do badania nie dokonywano zmian w leczeniu. Otrzymywali oni lanreotydem AUTOGEL 120 mg średnio co 37,44 dnia, mediana 34,22 dnia. Odstępy czasu między kolejnymi dawkami lanreotydu AUTOGEL 120 tylko u 30 pacjentów (33,7%) wynosiły 4 tygodnie, u pozostałych 59 chorych (66,3%) były dłuższe niż 4 tygodnie: 37 chorych otrzymywało lek co 5 tygodni, 10 – co 6 tygodni, 9 – co 7 tygodni i 3 – co 8 tygodni.

Zmian w leczeniu (zmiany leku lub zmiany dawkowania tego samego leku) dokonano u 54 (38%) pacjentów: u 23 z nich stosowano lanreotydem AUTOGEL w zmiennych dawkach i/lub odstępach czasowych, u pozostałych 31 chorych stosowano leki inne niż lanreotydem AUTOGEL: oktreotydem LAR u 26 chorych, bromokryptynę u 4 chorych i pegwisomant u 1 chorego. Przyczynami zmian w leczeniu były najczęściej: choroba niekontrolowana ($n = 23$), preferencje lekarza/pacjenta ($n = 22$), brak skuteczności ($n = 19$) oraz działania niepożądane ($n = 9$) (tab. 5). U pacjentów, u których deklarowano lanreotydem AUTOGEL jako poprzednio stosowany lek, zmiany schematu leczenia powodowane były m.in. brakiem skuteczności ($n = 15$), niedogodnością terapii ($n = 12$), działaniami niepożądanymi ($n = 3$).

Tabela 5. Przyczyny zmian w schematach leczenia u pacjentów, u których dokonywano zmiany schematu leczenia ($n = 54$).

Powód zmiany schematu leczenia	Liczba zaznaczeń*
Choroba niekontrolowana	23
Brak skuteczności	19
Działania niepożądane	9
w tym: miejscowe	3
Niedogodności terapii	13
Preferencje lekarza/pacjenta	22

*w czasie obserwacji u niektórych pacjentów dokonywano więcej niż jedną zmianę schematów leczenia i przyczyn zmiany schematu leczenia mogło być więcej niż 1.

Oktreotydem LAR stosowany był w dawce 30 mg u 20 pacjentów (77%), w dawce 20 mg u 5 pacjentów (19%) i w dawce 40 mg u 1 pacjenta. U 14 chorych oktreotydem LAR podawano co 4 tygodnie, u 8 chorych – co 5 tygodni, u 3 chorych co 6 tygodni, u 1 chorego – co 3 tygodnie. W tej samej grupie chorych po zmianie leku na lanreotydem AUTOGEL 120 odstęp czasu pomiędzy kolejnymi dawkami wynosił: u 10 pacjentów – 4 tygodnie, u 8 pacjentów

– 5 tygodni, u 4 pacjentów – 6 tygodni, u 3 pacjentów – 7 tygodni, u 1 pacjenta – brak danych (tab. 6). W populacji pacjentów otrzymujących w fazie retrospektywnej oktreotydu LAR 30 mg, a następnie lanreotydu AUTOGEL 120 mg, odstępy między dawkami wynosiły w przypadku oktreotydu LAR 30 mg średnio 4 tygodnie, a w przypadku lanreotydu AUTOGEL 120 mg średnio 5 tygodni. Gdyby w populacji pacjentów leczonych oktreotydem LAR w fazie retrospektywnej do obliczeń kosztu farmakoterapii zastosować ceny detaliczne i limit refundacji obowiązujące od 1.07.2012 r., miesięczny koszt leczenia 1 pacjenta wynosiłby 6123,12 zł w przypadku oktreotydu LAR (w tym 6119,12 zł z budżetu płatnika publicznego i 4,00 zł dopłata pacjenta) i 4089,52 (w tym 4085,97 zł z budżetu płatnika publicznego i 3,55 zł dopłata pacjenta) w przypadku lanreotydu AUTOGEL (tab. 6).

Szczegółowa analiza schematów leczenia w fazie retrospektywnej pokazuje, że w chwili włączenia do badania lanreotydu AUTOGEL 120 mg co 4 tygodnie stosowano u 43 (30% chorych), u pozostałych 100 chorych (70%) odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami lanreotydu AUTOGEL 120 mg wynosiły od 5 do 9 tygodni (tab. 7). Średni odstęp

czasu między kolejnymi dawkami wynosił 41,18 dnia (mediana – 35 dni). Należy podkreślić, że w codziennej praktyce klinicznej lek był stosowany nie tylko co 4 tygodnie (43 chorych), 6 tygodni (20 chorych) lub 8 tygodni (3 chorych) (jak zaleca charakterystyka produktu), ale również co 5 tygodni (62 chorych), 7 tygodni (13 chorych), 9 tygodni (2 chorych). Gdyby w tej populacji do obliczeń zastosować ceny detaliczne i limit refundacji obowiązujące od 1.07.2012 r. miesięczny koszt leczenia 1 pacjenta wynosiłby 3982,13 zł (w tym 3978,61 zł z budżetu płatnika publicznego i 3,52 zł dopłata pacjenta) (tab. 7).

Zużyte zasoby na procedury diagnostyczne

Zużycie zasobów w poszczególnych kategoriach procedur diagnostycznych było następujące:

Hospitalizacja

W czasie trwania fazy retrospektywnej badania w grupie 143 chorych przeprowadzono 12 hospitalizacji, tj. u 7,69% chorych. Najwięcej dni chorzy spędzili na oddziale endokrynologicznym (9 hospitalizacji, 33 dni), poza tym na oddziale chirurgicznym (2 hospitalizacje, 19 dni) i wewnętrznym (1 hospitalizacja, 5 dni).

Tabela 6. Dawkowanie oktreotydu LAR i lanreotydu AUTOGEL w populacji pacjentów leczonych oktreotydem LAR w fazie retrospektywnej (n = 26).

Lek	Dawka	Odstęp (tyg.)	Liczba pacjentów		Koszt/zł mies.*		
					Pacjent+płatnik publiczny	Płatnik publiczny	Pacjent
Oktreotydu LAR	30 mg	3	1	20	6123,12	6119,12	4,00
		4	12				
		5	5				
		6	2				
	20 mg	4	2	5			
		5	2				
		6	1				
40 mg	5	1	1				
Razem:			26				
Lanreotydu AUTOGEL	120 mg	4	10	26	4089,52	4085,97	3,55
		5	8				
		6	4				
		7	3				
		?	1				
	Razem:			26			

*koszt obliczono wg cen detalicznych i limitu refundacji obowiązujących od 1.07.2012 r.

Tabela 7. Dawkowanie lanreotydu AUTOGEL w chwili włączenia do badania (n = 143).

Lek	Dawka	Odstęp (tyg.)	Liczba pacjentów		Koszt/zł mies.*		
					Pacjent+płatnik publiczny	Płatnik publiczny	Pacjent
Lanreotydu AUTOGEL	120 mg	4	43	143	3982,13	3978,61	3,52
		5	62				
		6	20				
		7	13				
		8	3				
		9	2				

*koszt obliczono wg cen detalicznych i limitu refundacji obowiązujących od 1.07.2012 r.

Wizyty ambulatoryjne

Liczba wizyt ambulatoryjnych odbytych w fazie retrospektywnej w grupie 143 chorych wynosiła 682, czyli średnio 4,77/pacjenta/rok. Najczęściej pacjenci korzystali z porad endokrynologa (543 wizyty, czyli 3,79 wizyty/pacjenta/rok).

Badania obrazowe

Rodzaj i liczbę badań obrazowych wykonanych w czasie fazy retrospektywnej badania przedstawiono w tabeli 8. Najwięcej przeprowadzono badań mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego (82, czyli 0,57/pacjenta/rok), badań ultrasonograficznych szyi (79, czyli 0,55/pacjenta/rok) oraz badań ultrasonograficznych jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej (26, czyli 0,18/pacjenta/rok).

Tabela 8. Badania obrazowe przeprowadzane w fazie retrospektywnej w populacji włączonej do badania.

Badanie	Liczba wykonań wśród wszystkich pacjentów
Rezonans magnetyczny	
Rezonans magnetyczny mózgu	82
Rezonans magnetyczny klatki piersiowej i mięśnia sercowego	1
Badania radiologiczne	
Badanie rtg kości kończyn i miednicy	2
Badanie rtg kręgosłupa	2
Badanie rtg klatki piersiowej	5
Densytometria	1
Diagnostyka ultrasonograficzna	
Diagnostyka ultrasonograficzna szyi	79
Diagnostyka ultrasonograficzna serca	6
Diagnostyka ultrasonograficzna klatki piersiowej	2
Diagnostyka ultrasonograficzna pęcherzyka żółciowego	18
Diagnostyka ultrasonograficzna jamy brzusznej	26
Endoskopia	
Kolonoskopia	9

Badania laboratoryjne

W czasie trwania fazy retrospektywnej najczęściej wykonywanymi badaniami laboratoryjnymi były oznaczenia stężenia: GH (214 wykonań, czyli 1,49/pacj/r), IGF-1 (120 wykonań, czyli 1,96/pacj/r), glukozy (79 wykonań, czyli 0,91/pacj/r), wolnej tyroksyny (70 wykonań, czyli 0,49/pacj/r), tyreotropiny (65 wykonań, czyli 0,45/pacj/r), aminotransferazy alaninowej (62 wykonania, czyli 0,43/pacj/r). Stężenie GH, IGF-1 co najmniej raz badano u odpowiednio 98 (69%) i 120 (84%) chorych. Inne badania laboratoryjne (np. morfologia, aminotransferaza asparaginowa, hemoglobina glikowana, kreatynina, mocznik, lipidy) wykonywano mniej niż 50 razy w ciągu całego okresu obserwacji (< 0,3 testu/pacj/r) (tab. 9).

Tabela 9. Rodzaj i liczba badań laboratoryjnych wykonanych w fazie retrospektywnej badania u 143 chorych z akromegalią.

Nazwa testu	Liczba wykonań	Liczba chorych, u których badanie wykonano co najmniej 1 raz
Somatotropina (GH)	214	98
Insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-I)	280	120
Glukoza	130	79
Hemoglobina glikowana (HbA1C)	40	27
Morfologia	46	38
Aminotransferaza asparaginowa (AspAT)	48	38
Aminotransferaza alaninowa (AlAT)	62	51
Bilirubina	36	29
Kreatynina	49	40
Mocznik	14	13
Kwas moczowy	7	6
Trójglicerydy	37	30
Cholesterol całkowity	44	37
Lipoproteiny niskiej gęstości (LDL)	29	23
Lipoproteiny wysokiej gęstości (HDL)	31	24
Lipoproteiny bardzo małej gęstości	16	13
Insulina	8	6
Żelazo	6	5
Witamina B12	2	2
Tyreotropina (TSH)	65	45
Wolna tyroksyna (fT4)	70	51
Wolna trijodotyronina (fT3)	22	16
Przeciwciała przeciwtruczycowe	2	2

DYSKUSJA

Badanie Lanro-Study zaprojektowane zostało w taki sposób, aby ocenić schematy leczenia akromegalii stosowane w codziennej praktyce klinicznej i dzięki temu dostarczyć informacji dotyczących m.in. optymalnego dawkowania, udokumentować opłacalność leczenia oraz zidentyfikować najlepszą praktykę. Populacja badana liczyła 143 pacjentów, co stanowi około 25% wszystkich chorych na akromegalię leczonych długo działającymi analogami somatostatyny w Polsce, może więc być uznana za grupę reprezentatywną.

W grupie tej zwraca uwagę znaczna przewaga kobiet (stosunek kobiet do mężczyzn – 7:3), choć wiadomo, że akromegalia występuje z tą samą częstością u kobiet, co i u mężczyzn (1). Wskazywać to może na niedostateczne w naszych warunkach rozpoznawanie choroby wśród

mężczyzn. Tłumaczyć to można faktem, że mężczyźni przywiązują mniejszą wagę do zmian wyglądu, które mogą być związane z rozwojem akromegalii. Duży odsetek, bo sięgający 80% chorych z makrogruczolakami przysadki w badanej grupie akromegalików porównywalny jest z danymi światowymi (1). Związane jest to z późnym rozpoznawaniem choroby, więc potencjalnie długim okresem czasu przypadającego na rozrost guza przysadki. Również częstość stwierdzonych chorób towarzyszących akromegalii, takich jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca (w badanej grupie odpowiednio 60 i 33% chorych) jest porównywalna z danymi z piśmiennictwa (1). Natomiast duża częstość stwierdzonej kamicy żółciowej (21%) spowodowana może być przewlekłym leczeniem analogami somatostatyny – jako objaw niepożądanym tej terapii.

Na podstawie analizy wyników dotyczących fazy retrospektywnej i wizyty włączającej można stwierdzić, że analogi somatostatyny stosowane są głównie po leczeniu operacyjnym (75% pacjentów). U większości chorych w przeszłości stosowano zarówno oktreotydy LAR, jak i lanreotydy AUTOGEL.

Analiza wskaźników biochemicznych w momencie rozpoznania akromegalii, przed i w trakcie leczenia lanreotydem wskazują na znaczącą poprawę uzyskaną w trakcie leczenia lanreotydem AUTOGEL.

W fazie retrospektywnej u 89 (62%) chorych nie zmieniano schematów leczenia, natomiast u 54 (38%) dokonano zmiany leku lub zmiany dawkowania tego samego leku: u 23 z nich stosowano lanreotydy AUTOGEL w zmiennych (zwiększonych czy zmniejszonych) dawkach i/lub odstępach czasowych, u pozostałych 31 chorych stosowano leki inne niż lanreotydy AUTOGEL, w tym u 26 chorych: oktreotydy LAR. Analiza przyczyn zmian w leczeniu wskazuje, że najczęściej były to: choroba niekontrolowana, preferencje lekarza/pacjenta i brak skuteczności, rzadziej – działania niepożądane. U pacjentów, u których deklarowano lanreotydy AUTOGEL jako poprzednio stosowany lek, zmiany schematu leczenia powodowane były m.in. brakiem skuteczności, niedogodnością terapii, w 3 przypadkach – działaniami niepożądanymi. Badanie Lanro-Study nie zostało zaplanowane w celu porównania kosztów i wyników stosowania oktreotydu LAR i lanreotydu AUTOGEL, niemniej jednak, gdyby w populacji chorych otrzymujących w fazie retrospektywnej oba leki (n = 26) zastosować do obliczeń kosztu miesięcznej terapii ceny detaliczne i limit refundacji obowiązujące od 1.07.2012 r., leczenie 1 pacjenta oktreotydem LAR kosztowałoby 6123,12 zł w przypadku oktreotydu LAR (w tym 6119,12 zł z budżetu płatnika publicznego i 4,00 zł dopłata pacjenta), a leczenie 1 pacjenta lanreotydem AUTOGEL – 4089,52 zł (w tym 4085,97 zł z budżetu płatnika publicznego i 3,55 zł dopłata pacjenta). W momencie włączenia do badania 43 (30%) chorych otrzymywało lanreotydy AUTOGEL co 4 tygodnie, u pozostałych 100 (70%) chorych odstęp między dawkami były dłuższe niż 4 tygodnie. Gdyby w tej populacji do obliczeń zastosować ceny detaliczne i limit refundacji obowiązujące od 1.07.2012 r., miesięczny koszt leczenia 1 pacjenta wynosiłby 3982,13 zł (w tym 3978,61 zł z budżetu płatnika publicznego i 3,52 zł

dopłata pacjenta). Analiza zużytych zasobów wskazuje, że pacjenci włączeni do badania leczenia są głównie ambulatoryjnie, najczęściej wykonywanymi badaniami diagnostycznymi są badania rezonansu magnetycznego mózgu oraz badania ultrasonograficzne szyi, najczęściej wykonywanymi badaniami laboratoryjnymi – oznaczenia stężenia IGF-1, GH, glukozy oraz hormonów tarczycy.

Zaletą badania Lanro-Study jest jego nieinterwencyjny charakter. Oznacza to, że wszystkie decyzje dotyczące leczenia (dawkowanie leku, monitorowanie terapii, zmiana leku etc.) podejmowane są przez lekarza prowadzącego zgodnie z rutynową praktyką w danym ośrodku, a nie dyktowane protokołem badania. Dzięki temu w omawianej fazie retrospektywnej uzyskano wyniki, które są specyficzne dla polskiej praktyki klinicznej i dostarczają cennych z praktycznego punktu widzenia danych na temat stosowanych schematów leczenia i zużycia zasobów w populacji chorych na akromegalię. Należy podkreślić, że w codziennej praktyce klinicznej odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami analogów somatostatyny nie zawsze są takie, jak zaleca charakterystyka produktu, a lanreotydy AUTOGEL 120 mg u 70% chorych podawany jest rzadziej niż co 4 tygodnie. □

Piśmiennictwo

- Melmed S: Medical Progress: Acromegaly. *New England Journal of Medicine* 2006; 355: 2558-2573.
- Etixabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA: Acromegaly: an epidemiological study. *Journal of Endocrinological Investigation* 1993; 16(3): 181-187.
- Monson JP: The epidemiology of endocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* 2000; 7(1): 29-36.
- Holdaway IM, Rajasoorya C: Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2(1): 29-41.
- Mestron A, Webb SM, Astorga R et al.: Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *European Journal of Endocrinology* 2004; 151, 4: 439-446.
- Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjögren B: Epidemiology and long term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Medica Scandinavica* 1988; 223, 4: 327-335.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN: An audit of outcome of treatment in acromegaly. *QJ Med* 1993; 86: 293-299.
- Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD: Factors influencing mortality in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 667-674.
- Brooke AM, Drake WM: Serum IGF-1 levels in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary* 2007; 10: 173-179.
- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM et al.: Mortality in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 61-67.
- Giustina A, Chanson P, Bronstein D et al.: A consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 Jul; 95(7): 3141-3148.
- Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F et al.: Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4054-4058.
- Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R: The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152: 379-387.
- Kreutzer J, Vance ML, Lopes MBS, Laws ER (Jr): Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 4072-4077.
- Castinetti F, Morange I, Dufour H et al.: Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. *Pituitary* 2009; 12(1): 3-10.
- Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F et al.: Consensus statement: medical management of acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2000;

- 153(6): 737-740. **17.** Melmed S, Colao A, Barkan A et al.: Guidelines for acromegaly management: An update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(5): 1509-1517. **18.** Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ et al.: Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4465-4473. **19.** Andries M, Glinborg D, Kvistborg A et al.: A 12-month randomized crossover study on the effects of Lanreotide Autogel and Octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 473-480. **20.** Alexopoulou O, Abrams P, Verhelst J et al.: Efficacy and tolerability of deep subcutaneous injections of lanreotide Autogel in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol* 2004 Sept; 151(3): 317-324. **21.** Ashwell SG, Bevan JS, Edwards OM et al.: The efficacy and safety of lanreotide Autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 473-480. **22.** Thiel van SW, Romijn JA, Biermasz NR et al.: Octreotide long-acting repeatable and lanreotide Autogel are equally effective in controlling growth hormone secretion in acromegalic patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 489-495. **23.** Ronchi CL, Boschetti M, Degli Umberti EC et al.: Efficacy of slow-release formulation of lanreotide (Autogel 120 mg) in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 512-519. **24.** Kelly P, Maher K, Chew SL et al.: A single-center open-label study to investigate the efficacy and safety of repeated subcutaneous injections of lanreotide autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide. *Endocrine Practice* 2010; 16: 191-197. **25.** Schopohl J, Strasburger CJ, Caird D et al.: Efficacy and acceptability of lanreotide Autogel 120 mg at different dose intervals in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011 Mar; 119(3): 156-162. **26.** Troconiz IF, Cendros JM, Peraire C et al.: Population pharmacokinetic analysis of lanreotide Autogel in healthy subjects. Evidence for injection interval of up to 2 months. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 51-62. **27.** Croxtall JD, Scott IJ: Lanreotide Autogel. A review of its use in the management of acromegaly. *Drugs* 2008; 68: 711-723. **28.** International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies, CIOMS, Feb. 2008. **29.** International Epidemiological Association Guidelines for the Proper Conduct in Epidemiologic Research (GEP), Nov. 2007. **30.** International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) Good Pharmacoepidemiological Practices (GPP) Guidelines, April 2007.

otrzymano/received: 01.08.2012
zaakceptowano/accepted: 22.08.2012

Adres do korespondencji:
*Ewa Orlewska
Centrum Farmakoekonomiki
ul. Kremowa 13, 02-969 Warszawa
tel.: +48 (22) 648-90-48
e-mail: ewaorlewska@tlen.pl