

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Acetato de Lanreotida para o tratamento da Acromegalia

Setembro de 2012

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 19

2012 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida por uma das unidades da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste

relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. A DOENÇA..... | 5 |
| 2. A TECNOLOGIA..... | 10 |
| 3. ANÁLISE DA EVIDENCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE | 12 |
| 4. EVIDÊNCIAS CIÊNTÍFICAS..... | 22 |
| 5. EVIDÊNCIAS DA UTILIDADE CLÍNICA | 23 |
| 6. ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA..... | 26 |
| 7. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES | 26 |
| 8. PREÇOS INTENACIONAIS..... | 28 |
| 9. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO..... | 28 |
| 10. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC..... | 29 |
| 11. CONSULTA PÚBLICA..... | 30 |
| 12. DELIBERAÇÃO FINAL..... | 33 |
| 13. DECISÃO..... | 34 |
| 14. REFERÊNCIAS | 35 |

1. A DOENÇA

Definição

A acromegalia é uma doença rara, debilitante e desfigurante, decorrente do excesso de produção do hormônio do crescimento (GH) e, conseqüentemente, do fator de crescimento semelhante à insulina (insulin-like growth factor I - IGF-I), que leva a um crescimento excessivo do esqueleto e dos tecidos moles. Está associada com um aumento da mortalidade e redução da qualidade de vida dos pacientes.

Fisiopatologia

A acromegalia é causada na grande maioria dos casos pela produção excessiva de hormônio de crescimento (GH) por adenomas de hipófise (1). Mais raramente a acromegalia é decorrente de uma secreção aumentada de “hormônio liberador de hormônio do crescimento” (GHRH - Growth hormone releasing hormone) pelo hipotálamo ou por um tumor extra-hipofisário produtor de GHRH ou, menos frequentemente, GH.

O GH atua via receptores de GH (GHR) localizados principalmente no fígado e cartilagens, mas também em muitos outros tecidos(2). A ligação do GH ao GHR leva à síntese e secreção de IGF-1 que medeia a ação do GH.

Quadro Clínico

As alterações mais comumente observadas nos pacientes são: alargamento das estruturas da face (particularmente do nariz) e protuberância da mandíbula, aumento dos pés e mãos, espessamento e enrugamento da pele, transpiração excessiva, rouquidão, cansaço, fraqueza muscular e dores articulares. Complicações comuns são o diabetes melito e a hipertensão arterial.

Além disso, os pacientes podem apresentar sinais e sintomas decorrentes da expansão e compressão do adenoma hipofisário secretor de GH sobre as estruturas vizinhas (cefaléia, alterações visuais, dor facial, hipopituitarismo ou hiperprolactinemia), que estão presentes com frequência, visto que cerca de 80% dos pacientes apresentam macroadenoma no momento do diagnóstico (3).

Os pacientes portadores da doença tem um risco elevado de mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares e respiratórias. O risco de morte para doentes não tratados é duas vezes maior quando em comparação com pessoas da mesma idade e sexo(4).

Diagnóstico

O caráter insidioso da acromegalia e a falta de conhecimento por parte da população fazem com que o diagnóstico seja frequentemente realizado cerca de 10 anos após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas(5).

Um diagnóstico mais precoce poderia evitar o surgimento das complicações cardiovasculares, respiratórias e neoplásicas, principais responsáveis pelo aumento de mortalidade na acromegalia(6-8).

O diagnóstico é realizado por meio da medida sérica do GH e do nível de glicemia após um teste de sobrecarga oral de glicose. Estas medidas são feitas, pois existe uma relação inversa entre os níveis circulantes de GH e glicose. Como resposta a uma sobrecarga de 75 g de glicose oral, indivíduos normais apresentarão uma supressão do GH com níveis inferiores a 1 $\mu\text{m/L}$ (3 ng/ml).

Em pacientes com acromegalia, os níveis de IGF-1 estão elevados de 3 a 10 vezes. Os níveis normais variam de 125 – 460 ng/ml dependendo da idade do paciente e do ensaio utilizado.

Níveis elevados de IGF-1 e uma não supressão do GH abaixo de 1 $\mu\text{U/L}$ durante o teste de sobrecarga oral com 75 g de glicose caracterizam a hipersecreção do GH.

A ressonância nuclear magnética (RNM) com contraste é o método de eleição na determinação da fonte de excesso de GH. Adenomas com mais de 2 mm de diâmetro podem ser identificados assim como as características da lesão (dimensão, invasividade, contiguidade com trato óptico)(9;10). Dado o intervalo de tempo para evolução da doença, a maior parte dos pacientes em nosso meio apresenta um macroadenoma (>10mm diâmetro) no momento do diagnóstico. Como já colocado acima, em raros casos fontes ectópicas de secreção de GH ou GHRH podem ser identificadas através de RNM de tórax e abdome(11).

Prognóstico

Em metanálise publicada(12), a média ponderada da taxa de mortalidade para pacientes com acromegalia foi de 1,72 (CI 95% variando de 1,62 a 1,83). Uma análise de meta-regressão demonstrou melhora da sobrevida em estudos mais recentes, presumivelmente em decorrência de modalidades de tratamento mais modernas (incluindo cirurgia transesfenoidal) e critérios mais restritos de cura, mas mesmo em estudos mais recentes existe um aumento da mortalidade de 32% para todas as causas de morte em pacientes com acromegalia.

Pacientes com níveis séricos de GH abaixo de 2,5ng/ml após tratamento tem uma taxa de mortalidade próxima ao esperado para faixa etária e sexo 1,1 (CI 95% 0,9 a 1,4), em comparação com a taxa de 1,9 (95% CI 1,5 a 2,4) para aqueles com GH >2,5 ng/ml(13). De maneira similar, níveis normais de IGF-1 para a idade e sexo no último segmento após o tratamento estão associados com uma taxa de mortalidade padronizada de 1,1 (CI 95% 0,9 a 1,4) comparada com uma taxa de 2,5 (CI 95% 1,6 a 4,0) para aqueles com níveis de IGF-1 aumentados.

Epidemiologia

A acromegalia é uma doença incomum sendo a sua incidência de aproximadamente 3 casos por milhão de pessoas por ano em estudos conduzidos na Europa e Estados Unidos(8). Em estudos de prevalência realizados na Europa, a prevalência varia de 40 a 70 casos por milhão de habitantes(14;15).

Ocorre com igual frequência em ambos os sexos e pode ser diagnosticada em qualquer idade, sendo mais comum entre os 30 e 50 anos de idade(15).

Segundo avaliação do demandante, apresentada na proposta para a incorporação do medicamento em análise, com base em estatísticas de outros países estima-se que haja entre 8.000-14.000 casos de acromegalia (prevalência) e que surjam cerca de 600-800 novos casos ao ano (incidência), no Brasil. Atualmente, o DATASUS contabiliza cerca de 2.000 casos de acromegalia diagnosticados e em tratamento em todo o território nacional, com a entrada de cerca de 400 novos pacientes e descontinuação de tratamento de cerca de 300 pacientes por ano.

Tratamento

A acromegalia está associada com um aumento da mortalidade e redução da qualidade de vida. A morbidade e mortalidade da doença estão correlacionadas com os níveis de GH e, desta forma, a utilização de terapias eficientes é importante.

O tratamento pode ser feito por meio de cirurgia, radioterapia ou uso de medicamentos. É chamado de tratamento primário aquele usado como primeiro tratamento (em geral com o intuito de controlar a doença em longo prazo). O tratamento secundário tem como objetivo o controle da doença naqueles pacientes não compensados após realização de tratamento primário.

A cirurgia é o tratamento de primeira escolha em muitos centros. A obtenção de níveis de GH abaixo de 1ug/l durante um teste de tolerância oral à glicose e níveis normais de IGF-1 para a idade e o sexo varia de 34% a 74% para os microadenomas e de 26% a

68% para os macroadenomas após cirurgia. Desta forma, muitos pacientes irão necessitar de terapias adicionais. A radioterapia pode também ser utilizada em alguns pacientes com tumor recorrente ou persistente após a cirurgia(8), no entanto, esta forma de terapia pode estar associada com aumento da mortalidade(16;17).

Nos pacientes onde estes tratamentos são inapropriados ou não obtiveram sucesso, estão indicados os tratamentos medicamentosos.

No entanto, a terapia medicamentosa primária deve ser considerada para casos selecionados(18-21): ausência de sinais de hipertensão intracraniana severa; baixo risco de diminuição visual pelo tumor; alto risco cirúrgico/ comorbidades graves; pacientes que recusam cirurgia; baixa possibilidade de cura cirúrgica (ex. invasão do seio cavernoso); necessidade de preservação da hipófise anterior (ex. fertilidade).

Estão disponíveis no mercado brasileiro 3 classes de medicamentos: agonistas dopaminérgicos, análogos da somatostatina e antagonistas do receptor do GH. Para a atuação das duas primeiras classes de medicamentos, é necessária a presença de receptores funcionais específicos no adenoma hipofisário secretor de GH; já a ação do antagonista do receptor do GH independe das características moleculares do adenoma, pois atua bloqueando a ação do GH a nível periférico.

Os agonistas dopaminérgicos foram a primeira classe de drogas usadas no tratamento da acromegalia. Os dois agonistas dopaminérgicos disponíveis para uso na prática clínica são a bromocriptina e a cabergolina. No entanto, os resultados observados com estas drogas são inferiores aos obtidos com os análogos da somatostatina.

Os dois análogos da somatostatina disponíveis para uso na prática clínica são a octreotida e a lanreotida. Esta classe de medicamento foi introduzida para uso clínico em 1980 e atua principalmente sobre o receptor de somatostatina tipo 2 (SSTR-2) - a somatostatina atua como um regulador da função endócrina, inibindo a secreção de hormônios como o de crescimento (GH).

Os análogos da somatostatina estão disponíveis em formulações de curta e longa duração, sendo esta última a mais utilizada atualmente na prática clínica. A formulação de curta duração da octreotida é frequentemente usada para avaliar a tolerabilidade do paciente ao medicamento, antes de iniciar o uso da formulação de longa duração de ação.

As formulações de depósito da lanreotida (lanreotida SR – sustained release) e da octreotida (octreotida LAR – long-acting repeatable) foram desenvolvidas pela incorporação do medicamento em microesferas. Estas preparações propiciam níveis plasmáticos efetivos por aproximadamente 10-14 e 28 dias após injeção muscular única para a lanreotida e octreotida, respectivamente.

A lanreotida autogel é uma preparação aquosa da lanreotida de liberação prolongada que é administrada por injeção em subcutâneo uma vez a cada 28 a 56 dias.

No Brasil, atualmente, as formas de longa duração disponíveis são a octreotida LAR (long acting release) e lanreotida Autogel.

No que se refere ao SUS, até o momento a lanreotida autogel não está na lista de medicamentos autorizados para utilização e sua incorporação é motivo de análise neste relatório.

O primeiro e, até o momento, único medicamento pertencente à classe dos antagonistas do receptor de GH é o pegvisomanto (Somavert®). Esta é uma classe de drogas de utilização mais recente e indicada em pacientes que não respondem aos análogos de somatostatina.

O esquema de tratamento para acromegalia está apresentando na figura 1, abaixo.

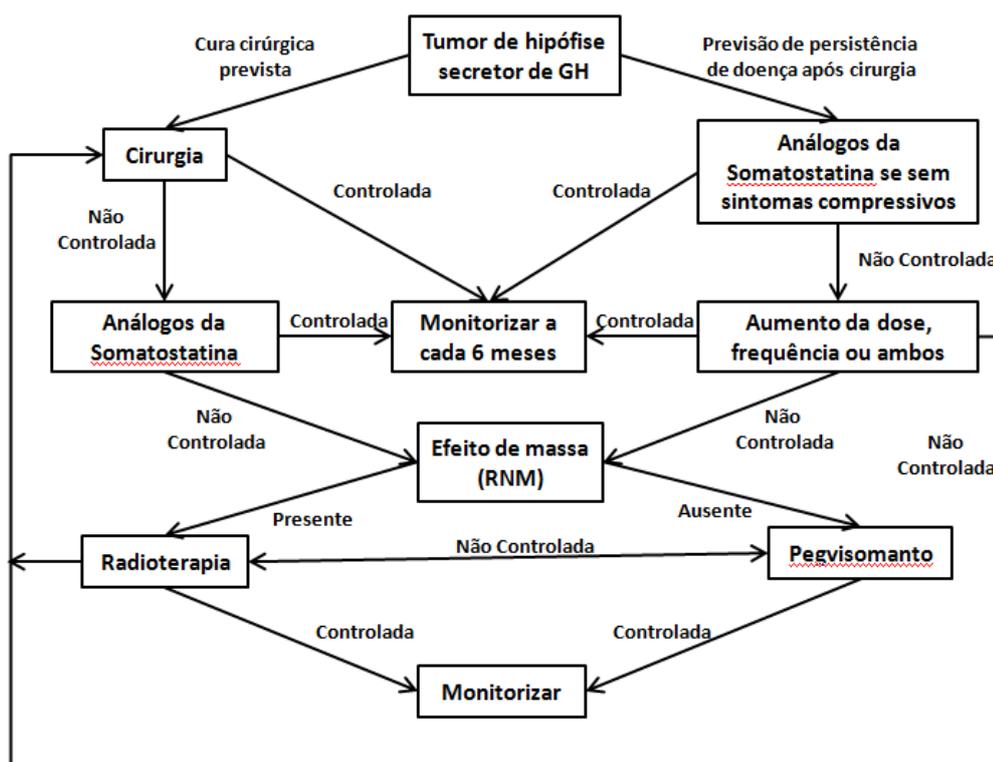


Figura 1: esquema de tratamento proposto por Melmed e col.(22)

2. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamento.

Nome do princípio ativo: Acetato de Lanreotida.

Nome comercial: SOMATULINE® AUTOGEL®

Fabricante: Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Data da demanda: 15/03/2012.

Registro ANVISA: publicado em 17/08/2009 no Diário Oficial da União.

Indicação aprovada na ANVISA:

Acromegalia:

- Tratamento de Acromegalia quando as secreções de GH e GF-1 permanecerem anormais após cirurgia e/ou radioterapia ou para aqueles pacientes para os quais a cirurgia e/ou radioterapia não consiste opção.
- Tratamento dos sintomas clínicos associados à Acromegalia.

Tumores Neuroendócrinos:

- Tratamento dos sintomas clínicos associados aos tumores carcinóides.

Indicação proposta para incorporação:

Tratamento clínico da Acromegalia – controle hormonal e sintomas.

Posologia:

Lanreotida 90 mg em intervalos de até 42 dias.

Lanreotida 120 mg em intervalos de até 56 dias.

Tempo de tratamento:

Enquanto controle hormonal e sintomático efetivo.

Contraindicações:

Não deve ser utilizada em mulheres grávidas ou que estão amamentando.

Não utilizar se alergia (hipersensibilidade) à lanreotida ou a qualquer outro análogo da somatostatina ou a qualquer outro componente do medicamento.

Eventos adversos:

- dor moderada e passageira no local de injeção, por vezes acompanhada de rubor, inchaço ou dureza local. Podem também ocorrer reações locais mais prolongadas e reversíveis no local de injeção.
- diarreia ou fezes moles, dor abdominal, flatulência, falta de apetite, náuseas, vômitos e bradicardia sinusal.
- ocorrência rara mas possível de problemas da vesícula biliar (litíase) em caso de tratamento prolongado (pode reduzir a motilidade da vesícula biliar).
- alguns casos raros de alterações dos níveis de açúcar no sangue (pode levar a hipoglicemia ou hiperglicemia).
- redução discreta da função tireoideana – raramente hipotireoidismo clínico (<1%).
- pode levar a diminuição da frequência cardíaca e bradicardia sinusal em pacientes com problemas cardíacos.

Apresentações disponíveis e preço CMED:

| APRESENTAÇÃO | PF ICMS 18% |
|--|--------------|
| Lanreotida 90 mg com 1 seringa preenchida | R\$ 2.362,16 |
| Lanreotida 120 mg com 1 seringa preenchida | R\$ 2.362,16 |

Valor proposto para incorporação:

| APRESENTAÇÃO | Valor proposto para incorporação |
|--|----------------------------------|
| Lanreotida 90 mg com 1 seringa preenchida | R\$ 1.468,41 |
| Lanreotida 120 mg com 1 seringa preenchida | R\$ 1.468,41 |

3. ANÁLISE DA EVIDENCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Na sua proposta, o demandante apresenta como evidência para a incorporação da lanreotida autogel:

- uma revisão da literatura médica nas bases Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov), Lilacs (lilacs.bvsalud.org) e Biblioteca Cochrane (www.cochrane.org) até 20/01/2012, em relação ao uso de análogos da somatostatina de longa duração. Nesta revisão foram encontrados 660 artigos, incluindo: estudos Clínicos Fases II e III; revisões Sistemáticas da Literatura; trabalhos de Meta-análise; guidelines e consensos nacionais e internacionais;

- o resultado de um painel de especialistas, realizado em novembro de 2008 na cidade do Rio de Janeiro, com a participação de quatro neuroendocrinologistas de Centros de Referência no tratamento da acromegalia pelo SUS, visando obter uma estimativa da utilização de recursos de saúde relacionados ao tratamento da acromegalia e seus custos. Este painel foi necessário em decorrência da exiguidade de dados relativos aos custos do tratamento da acromegalia no SUS;

- uma comparação direta dos custos envolvidos na utilização da lanreotida autogel com aqueles da octreotida LAR; e

- uma análise de custo-minimização da incorporação da lanreotida autogel no SUS, baseando-se nos valores propostos para a incorporação do medicamento e nos custos do tratamento obtidos pelo painel de especialistas.

O demandante divide a apresentação do resultado de sua análise em dois tópicos:

- Eficácia e Segurança de Lanreotida autogel®.
- Análise Econômica da Lanreotida autogel®.

3.1. Eficácia e Segurança de lanreotida autogel

Nesta análise, o demandante faz a seguinte consideração inicial:

“Da análise dos artigos obtidos foi constatado que nenhum estudo realizou a comparação direta entre a lanreotida autogel e outros análogos da somatostatina de maneira duplo-cega e randomizada. Por isso, os cenários de comparação foram obtidos

dos resultados de estudos em que pacientes utilizaram inicialmente uma substância e posteriormente a lanreotida autogel, ou em que os dois agentes eram administrados a grupos distintos, porém de maneira aberta.”

Na comparação da lanreotida autogel com a lanreotida micropartícula, o resultado dos seguintes trabalhos foram apresentados:

Caron e col.(23) realizaram o primeiro estudo aberto e multicêntrico de efetividade de lanreotida autogel® em acromegálicos em uso prévio de lanreotida 30mg (formulação de micropartículas). Nesta análise, cento e sete pacientes receberam lanreotida autogel® a cada 28 dias em diferentes doses de acordo com a dose anterior de lanreotida micropartículas. Oitenta e três foram submetidos à cirurgia hipofisária prévia e quarenta e nove à radioterapia. Foi observado que após 3 injeções de lanreotida autogel® os valores de GH e de IGF-I foram similares aos obtidos durante o uso de lanreotida micropartículas. A incidência de efeitos colaterais foi semelhante com as duas formulações.

Em sequência, o mesmo grupo de pesquisadores continuou a análise de efetividade da lanreotida autogel® em 130 pacientes por mais 12 meses. O controle do GH foi obtido em 68% com doses ajustadas de lanreotida autogel®(24). Posteriormente, um subgrupo de 14 pacientes foi estudado após a utilização do medicamento por pelo menos 36 meses e 46% dos pacientes atingiram o controle do GH e IGF-I(25).

Outro estudo, por Gutt e col.(26), foi feito com 11 pacientes em uso de lanreotida autogel® durante 48 meses, a maioria como terapia secundária após cirurgia trans-esfenoidal. As doses foram ajustadas com base no GH após 4, 8 e 12 meses. Níveis de IGF-I normal para idade e sexo foram alcançados em 54,5% ao término do estudo.

Colao e col.(27) também constatou que a adoção dos SSAs como tratamento de 1ª linha e manutenção em longo prazo (até 5 anos) resultou em controle progressivo do GH e IGF-I, redução volumétrica tumoral média de 80%, melhora da função cardíaca, hipertensão arterial e dislipidemia.

Lucas e col. (28) avaliaram se o intervalo entre as doses podia ser estendido sem comprometer a efetividade e a segurança. Noventa e três acromegálicos que usaram previamente lanreotida micropartículas a cada 7, 10 e 14 dias, passaram a utilizar 120mg de lanreotida autogel® a cada 4, 6 e 8 semanas. Os autores concluíram que o lanreotida autogel® 120mg aplicado em intervalos de 4-8 semanas é tão efetivo quanto lanreotida micropartículas injetado a cada 7-14 dias.

Da análise da literatura descrita acima, o demandante coloca:

“A formulação inicialmente utilizada de lanreotida de depósito era sob a forma de micropartículas, administrada por injeção intramuscular a cada 7, 10 e 14 dias, essa formulação estava contemplada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Acromegalia de 2002. Estudos clínicos de longa duração demonstraram um bom controle da secreção de GH. No entanto, a formulação autogel® permitiu intervalos entre aplicações maiores, sem perder eficácia ou segurança, conforme comprovado em uma série de estudos comparativos entre as formulações PR (micropartículas) e autogel® da lanreotida (Somatuline® autogel®).”

Com relação à comparação da lanreotida autogel com a octreotida LAR (produto de mesma classe), o demandante faz a seguinte consideração:

“Não há estudos prospectivos, randomizados e duplo-cegos que comparem os dois análogos da somatostatina (AS) atualmente comercializados em nível global (octreotida LAR e lanreotida autogel®), possivelmente em função das diferenças nas formulações, impossibilitando assim o “cegamento”. No entanto, pode-se realizar uma análise exploratória dos estudos de longo prazo de efetividade de ambos compostos e também dos estudos em que ocorrem trocas da terapia com octreotida LAR para lanreotida autogel®, ou vice-versa, para realização de comparações indiretas.”

Para a comparação da lanreotida autogel com a octreotida LAR, apresenta os seguintes trabalhos:

O primeiro estudo comparando os efeitos do lanreotida autogel® com octreotida LAR foi realizado por Van Thiel e col.(29). Foram estudados 7 pacientes tratados com octreotida LAR mensal por 2,8 anos e que trocaram para lanreotida autogel®. Todos foram submetidos a um perfil de secreção de GH em 24 horas com coleta de amostras de sangue a cada 10 minutos no período basal (após a última injeção de octreotida LAR) e após 2, 4, 6 semanas e 12 meses da injeção de lanreotida autogel®, além da dosagem simultânea de IGF-I. Neste estudo, não houve diferença significativa entre os dois análogos da somatostatina em relação ao perfil secretório de GH e supressão de IGF-I. Os autores concluem que, a despeito das diferenças na farmacocinética e administração dos análogos, a eficácia na supressão da secreção de GH foi igual.

Ashwell e col.(30) realizaram estudo com o objetivo de estabelecer a eficácia e segurança da lanreotida autogel® em pacientes previamente tratados com octreotida LAR. Doze pacientes em uso de octreotida LAR 20 mg/mês foram trocados para lanreotida autogel® 90 mg durante 12 semanas com ajuste posterior da dose de acordo com os níveis de GH (diminuição para 60 mg, manutenção em 90 mg ou aumento para 120 mg). Os níveis de GH e IGF-I

foram reavaliados após 24 semanas. Dos 10 pacientes que finalizaram o estudo, 5 permaneceram com 90 mg, 2 pacientes diminuíram a dose para 60mg e 3 pacientes aumentaram para 120mg. Concluíram que os pacientes trocados de octreotida LAR para lanreotida autogel® mantêm ou melhoram o controle da doença.

Alexopoulou e col.(31) realizaram estudo com 25 pacientes previamente tratados com octreotida LAR que trocaram para lanreotida autogel®. Após 24 semanas os níveis de GH e IGF-I estavam inalterados em relação ao período prévio com octreotida LAR, no entanto, houve uma melhora significativa no escore de sintomas e uma pequena, porém significativa, redução no volume do tumor. Outro dado ressaltado pelos autores foi a boa tolerância à lanreotida autogel®, com menos efeitos colaterais e problemas técnicos com a injeção, podendo ser fator de melhor aderência ao tratamento de longo prazo.

Ronchi e col.(32) compararam a eficácia e tolerabilidade de lanreotida autogel® 120mg a cada 4-8 semanas com octreotida LAR a cada 4 semanas. Vinte e três acromegálicos receberam octreotida LAR por 6-18 meses e após 3 meses de wash-out passaram a utilizar lanreotida autogel® 120mg por um total de 4 meses. O intervalo entre as doses foi ajustado em 3 diferentes esquemas a cada 4, 6 ou 8 semanas dependendo dos níveis de GH. O número de pacientes que atingiram GH <2,5ng/mL foi de 62% e 43% com lanreotida autogel® e octreotida LAR, respectivamente. Os níveis normais de IGF-I foram atingidos em 43% e 35% com lanreotida autogel® e octreotida LAR, respectivamente. Metade dos pacientes pôde utilizar a dose de 120mg por 6-8 semanas, ao invés de 4 semanas, sem perda da eficácia.

Schopol e col.(33), em um estudo multicêntrico com pacientes (n=35, ITT) que recebiam octreotida LAR e foram trocados para lanreotida autogel®, compararam a eficácia e preferência dos pacientes, entre os análogos de liberação prolongada. Os pacientes passaram a receber Somatuline® autogel® 120 mg, a cada 28, 42 ou 56 dias, para pacientes que recebiam previamente octreotida LAR 10, 20 e 30 mg, a cada 28 dias, respectivamente. Os pesquisadores demonstraram que o controle hormonal que a formulação autogel® da lanreotida forneceu foi similar ao oferecido pela octreotida LAR, porém a preferência dos pacientes pelo tratamento com Somatuline® autogel® foi muito maior, principalmente nos grupos com maiores intervalos de administração (lanreotida autogel®, 71% vs. octreotida LAR, 29% - grupo 56 dias; lanreotida autogel®, 54% vs. octreotida LAR, 9%- grupo 42 dias; lanreotida autogel®, 41%vs. octreotida LAR, 35% - grupo 28 dias, respectivamente).

Tutuncu e col. (34) estudaram retrospectivamente 68 pacientes, quanto à eficácia dos análogos de liberação lenta (lanreotida autogel® vs. octreotida

LAR), no controle dos níveis de GH e IGF-I após tratamento cirúrgico primário não curativo. As análises dos dois grupos permitiu dizer que o controle hormonal e a diminuição tumoral foram significativos, entre valores pré e pós tratamento, ao longo de um período de 12 meses: diminuição do tamanho do tumor (octreotida LAR, 28.5% vs. lanreotida autogel®, 34.9%, P = 0.166) e controle bioquímico (octreotida LAR 63.9 vs lanreotida autogel® 78.1%, P = 0.454).

O demandante apresenta também tabela de resultados em que conclui, baseando-se nos trabalhos encontrados, que a lanreotida autogel é:

- No mínimo tão eficaz quanto octreotida LAR(29-31;35);
- Superior à octreotida em termos de sensação de edema (56%), parestesias 943%), hiperidrose (39%), astenia (26%), artralguas (13% a 26%) (32);
- Eficaz com intervalo de dose de até 8 semanas (28;32);
- Eficaz na redução de tumores(27;36).

3.2. Análise econômica da lanreotida autogel

Comparação direta dos custos envolvidos na utilização da lanreotida autogel com aqueles da octreotida LAR.

Na comparação direta da lanreotida autogel com a octreotida LAR, o demandante apresenta três tabelas reproduzidas a seguir, especificando os custos e as características posológicas dos dois produtos. Compara também os custos por paciente por mês e por período de 36 meses.

Tabela 1 - diferenças quanto ao perfil farmacocinético e problemas na reconstituição

| | Octreotida | Lanreotida autogel® |
|-----------------------------|------------------------------|---------------------|
| Classificação Farmacológica | SSA ("Anti-GH") | |
| 1ª linha em Acromegalia | Sim | |
| "Priming" inicial | 3 injeções/ dia x 14 dias | Não necessita |

| Nível Sérico Terapêutico | A partir do 14° - 30° dia | Desde o 1° dia |
|--|------------------------------|-------------------|
| Intervalos de injeção | 28 dias | 28-56 dias |
| Necessidade de Reconstituição | Sim | Não |
| Risco de “entupimento” | Sim | Não |
| Risco de contaminação | Moderado | Mínimo |
| Possibilidade de auto-aplicação | Não | Sim |
| Complexidade e tempo de preparo para aplicação | Alta > 10 min | Baixa < 3 min |

Além das diferenças técnicas entre os dois análogos da somatostatina (tabela 1), desde pronto, uma perceptível e significativa diferença de preços entre as apresentações dos dois análogos é visualizada no [HTTP://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_200711.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_200711.pdf?MOD=AJPERES), atualizada em 20/JAN/2012, considerando a alíquota de ICMS 0% e a aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço – CAP.

Tabela 2 – Diferença média de preço entre as apresentações de Lanreotida ATG e Octreotida LAR

| | | | |
|--|--------------|-----------------------|--|
| Sandostatin 0,1mg | R\$ 41,05 | Somatuline® ATG | Não há “priming” (DIF -100%) |
| Sandostatin LAR 10mg | R\$ 1.855,39 | Somatuline® ATG 60mg | R\$ 1.366,40 (DIF -26,4%) |
| Sandostatin LAR 20mg | R\$ 2.854,24 | Somatuline® ATG 90mg | R\$ 1.468,41 (DIF -48,6%) |
| Sandostatin LAR 30mg | R\$ 3.853,20 | Somatuline® ATG 120mg | R\$ 1.468,41 (DIF -61,9%) |
| DIFERENÇA (MÉDIA) DE PREÇOS ENTRE APRESENTAÇÕES SANDOSTATIN VERSUS SOMATULINE® AUTOGEL | | | -49,7% em favor de Somatuline® autogel® (lanreotida) |

Através dos dados de preço atualmente permitidos para comercialização de ambos os análogos podemos formular a seguinte comparação de custos diretos e a relação custo-benefício:

Tabela 3 – Comparação de custos e relação custo-benefício

| | Custo Opção | | Diferença mensal de custos entre octreotida e lanreotida | Economia cumulativa em 36 meses |
|--|--|-----------------------------------|--|---|
| | Sandostatin (octreotida) | Somatuline® Autogel® (lanreotida) | | |
| 1° mês ["priming" (octreotida 0,1mg)+ injeção inicial (octreotida LAR 20mg)] | = (14* R\$ 41,05) + R\$ 2.854,24 = R\$ 3.428,94 (28 dias) | R\$ 1.366,40 (28 dias) | R\$ 2.062,54 DIF -60,1% Em favor da lanreotida. | N/A |
| Octreotida LAR 20mg Versus Lanreotida ATG 90mg | R\$ 2.854,24 (28 dias) | R\$ 1.468,41 (28 dias)* | R\$ 1.385,83 DIF -48,6% em favor da lanreotida. | = (R\$ 2.854,24*36)-(R\$ 1.468,41*24) = R\$ 67.510,80 em favor da lanreotida |
| Octreotida LAR 30mg Versus Lanreotida ATG 120mg | R\$ 3.853,20 (28 dias) | R\$ 1.468,41 (56 dias)* | R\$ 2.384,79 DIF -61,9% em favor da lanreotida. | = (R\$ 3.853,20*36)-(R\$ 1.468,41*18) = R\$ 112.283,82 em favor da lanreotida |
| Diferença Média de Custos** | -74,5% (média) em favor de Somatuline autogel® (lanreotida) em 3 anos -R\$ 29.965,77/ por paciente/ por ano em favor de Somatuline autogel® (lanreotida). | | | |

Notas:

* Conforme bula, as injeções de Somatuline® autogel® de 90 mg podem ser feitas a intervalos de até 42 dias; as injeções de 120 mg podem ser feitas a intervalos de até 56 dias (assumindo controle hormonal e sintomático efetivos). Conforme bula, as injeções de Octreotida LAR devem ser feitas a intervalos obrigatoriamente mensais.

** Valores obtidos por extrapolação matemática das médias simples entre as apresentações de 90 mg e de 120 mg. Não se trata de meta-análise.

*** As diferenças percentuais se acentuam no longo prazo, comparativamente à economia obtida no valor unitário do produto, haja vista o maior intervalo de doses para injeções consecutivas de Somatuline® autogel®, o que leva a uma crescente economia com o passar do tempo.

Qualquer que seja o cenário ou perspectiva envolvida percebe-se que a diferença se mantém em favor de Somatuline® autogel® (lanreotida), gerando relação de dominância plena, tendo em vista os fatores listados na Tabela 4, a seguir:

Tabela 4 – Justificativa para a relação de dominância plena de lanreotida autogel® frente à Octreotida LAR informada pelo demandante

| Parâmetro | Justificativa | Octreotida LAR | Somatuline® ATG |
|--|---|----------------|-----------------|
| Preço Lista (PMVG, ver Tabela 2) | O preço de Somatuline® autogel® é, em média 49,7% menor que da octreotida, apresentação por apresentação | | ✓ |
| Intervalo entre doses | É fixo para a octreotida (4 semanas). Pode chegar a 8 semanas para Somatuline® autogel® | | ✓ |
| Número de injeções por ano & Comodidade para o paciente. | Intervalos de 4 semanas para a octreotida = 12 injeções. Intervalos de até 8 semanas para Somatuline® autogel® = 6 injeções | | ✓ |
| Riscos na reconstituição | O entupimento pode demandar troca da agulha ou descarte do medicamento | | ✓ |
| Tempo para o procedimento | Em média, 7 etapas, em 10 minutos, para a octreotida LAR. Em média, 3 etapas, em 2 minutos, para Somatuline® autogel® | | ✓ |
| Farmacocinética/ "priming" inicial | Previsto em bula e na monografia, para a octreotida LAR. Níveis séricos terapêuticos após 16 horas, com Somatuline® autogel® | | ✓ |
| Necessidade de preparo e aplicação por pessoal especializado | Octreotida: demanda Enfermeira treinada. Somatuline® autogel®: possibilidade de autoinjeção | | ✓ |
| Custos de transporte e visitas ao hospital | Octreotida LAR: visitas mensais. Somatuline® autogel®: visitas bimestrais | | ✓ |
| Dor, Comodidade e Qualidade de Vida do | Octreotida LAR: injeções SC ou IM; | | ✓ |

| | | | |
|-----------|--|--|--|
| Paciente. | moderado risco de fibrose. Somatuline® autogel®: injeções SC; baixo risco de fibrose | | |
|-----------|--|--|--|

Cabe destacar que o demandante, ao elaborar a comparação de preços, utilizou para a Octreotida Lar o preço máximo de venda ao governo (PMVG). No entanto, este medicamento está presente no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do Ministério da Saúde com as seguintes apresentações e valores:

| Apresentação | Valor de repasse aos Estados |
|---|------------------------------|
| Octreotida Lar – 10mg por frasco ampola | R\$ 1.595,73 |
| Octreotida Lar – 20mg por frasco ampola | R\$ 2.474,57 |
| Octreotida Lar – 30mg por frasco ampola | R\$ 3.336,51 |

Ainda assim, os valores propostos para a incorporação da Lanreotida Gel são menores que os valores pactuados no CEAF para a Octreotida Lar.

Modelagem dos custos da acromegalia no Brasil e comparação entre alternativas de tratamento

Baseando-se nos valores propostos para a incorporação do medicamento e nos custos do tratamento obtidos por um painel de especialistas foi realizada uma análise de custo-minimização com a incorporação da lanreotida autogel no SUS, num horizonte de 5 anos.

O demandante faz as seguintes considerações para a realização da sua análise:

“O padrão de alternativa terapêutica para comparação com a lanreotida autogel na revisão econômica apresentada foi o medicamento de referência Sandostatin LAR (octreotida LAR).”

“Não há dados de custos da acromegalia ou de suas complicações no Brasil. Um único estudo publicado apresentava erros metodológicos e vieses importantes, ao fazer uma comparação hipotética entre a Octreotida LAR com uma formulação de Somatuline® antiga (Somatuline® PR), jamais comercializada no país, porém presente no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, 2002 que ainda está em vigência. Desta forma, para

obter uma estimativa da utilização de recursos de saúde relacionados ao tratamento da acromegalia e seus custos, foi realizado um painel de especialistas em novembro de 2008, na cidade do Rio de Janeiro, com a participação de quatro neuroendocrinologistas de Centros de Referência no tratamento da acromegalia, pelo SUS. Esse painel teve como objetivo traçar a conduta médica brasileira e levantar a utilização de recursos de saúde para o tratamento e acompanhamento de pacientes acromegálicos em centros de referência do SUS nos cinco primeiros anos após o diagnóstico da doença.”

“O cenário base para apresentação dos resultados econômicos considerou os percentuais de pacientes em tratamento com lanreotida ATG e a octreotida LAR reportados pelo estudo de Ashwell et al 2004 (30). Este estudo foi selecionado por proporcionar os resultados mais conservadores em termos de redução de custo com a introdução de lanreotida ATG.”

Estudo de Ashwell et al 2004

| Medicamento | % pacientes | Dose unitária (mg) | Intervalo entre doses (semanas) | Doses/ano |
|-----------------------------------|-------------|--------------------|---------------------------------|-----------|
| Alternativa I: Octreotida LAR | 100% | 20 | 4 | 13,0 |
| Alternativa II: Lanreotida ATG | 20% | 60 | 4 | 13,0 |
| | 50% | 90 | 4 | 13,0 |
| | 30% | 120 | 4 | 13,0 |

“Cabe ressaltar, que parcela significativa dos custos da acromegalia se deve a presença de comorbidades, tais como: insuficiência cardíaca congestiva, doenças respiratórias, diabetes mellitus, doença osteoarticular e neoplasias. Inclusive, a elevada taxa de mortalidade desses pacientes se deve, principalmente, às complicações cardiovasculares e neoplásicas. Esses custos não puderam ser estimados devido à enorme variabilidade da presença e evolução dessas doenças dentro do contexto da acromegalia. Além disso, embora os benefícios econômicos de ter lanreotida autogel em uma seringa pronta para uso - como a redução do tempo de preparação e execução não tenha sido analisada, esse é um aspecto importante a ter em conta em futuros protocolos, devido aos potenciais ganhos de eficiência com a incorporação de lanreotida autogel.”

A metodologia apresentada e os resultados obtidos nas análises são bastante amplos, mas apontam para uma redução nos custos com a utilização da lanreotida autogel em relação ao uso da octreotida LAR. Segundo o demandante, mantidos os demais custos, a substituição da octreotida LAR pela lanreotida autogel leva a uma redução de 40,1% nos custos totais dos pacientes em tratamento com análogos da somatostatina. Considerando a prevalência da acromegalia nos pacientes do SUS e a frequência da utilização da somatostatina nestes pacientes, esta substituição poderá levar a economia da ordem de 13,2 milhões ao ano, ao final de 5 anos de incorporação da lanreotida autogel.

Segundo o demandante, se considerarmos outros cenários de utilização da lanreotida autogel e da octreotida LAR, como aqueles propostos por Alexopoulou e col.(31) e Ronchi e col.(32), a redução dos custos por paciente utilizando análogos de somatostatina pode ser de 48,1% e 52,9%, respectivamente. Aumentando ainda mais a economia anual para o SUS.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de encontrar Revisões Sistemáticas e Ensaio Clínicos Randomizados (ECR), considerados a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia usada para tratamento.

As bases pesquisadas foram Medline® (via PubMed), The Cochrane Library (via Bireme) e CRD (Centre for Reviews and Dissemination). Os termos utilizados na busca foram “lanreotida AND acromegaly”. Foram considerados os estudos publicados até o dia 26/06/2012, nos idiomas inglês, português ou espanhol.

MEDLINE

Na base Medline foram encontrados 265 artigos utilizando a estratégia de busca referida.

Estes foram posteriormente classificados em um subgrupo de 52 artigos que referiam-se, especificamente, a utilização de lanreotida autogel na acromegalia.

Os principais artigos encontrados foram aqueles apresentados pelo demandante e as conclusões obtidas da leitura destes se alinham com aquelas apresentadas na proposta de incorporação (resumos dos principais artigos estão apresentados a seguir).

Vale ressaltar, que assim como já referido pelo demandante, nenhum estudo realizou a comparação direta entre a lanreotida autogel e outros análogos da somatostatina de

maneira duplo-cega e randomizada. Por isso, os cenários de comparação têm de ser obtidos dos resultados de estudos em que pacientes utilizaram inicialmente uma substância e posteriormente a lanreotida autogel, ou em que os dois agentes eram administrados a grupos distintos de pacientes, de maneira aberta (sem cegamento).

COCHRANE

Na avaliação da base Cochrane foram encontrados 16 artigos científicos sobre lanreotida e acromegalia, todos eles também encontrados na base de dados do Medline. Destes 16 artigos, somente 4 abordam especificamente a lanreotida autogel. Destes quatro temos:

- Um estudo sobre a farmacodinâmica da droga(37),
- Uma revisão sistemática a literatura avaliando a redução do tumor na hipófise com a utilização da lanreotida autogel(38),
- Um ensaio clínico randomizado duplo cego comparando a lanreotida autogel com placebo(39),
- Um estudo randomizado do tipo “crossover” comparando a lanreotida autogel com a octreotida LAR(40).

CRD

Na base de dados do CRD foram encontrados 5 artigos e análises sobre a utilização de lanreotida em pacientes com acromegalia, porém, somente 1 destes abordava especificamente a lanreotida autogel.

Este artigo era a revisão sistemática já citada acima(38) em que foi avaliado o efeito da lanreotida autogel na redução do volume do tumor hipofisário.

5. EVIDÊNCIAS DA UTILIDADE CLÍNICA

Das análises dos artigos presentes nas bases de dados Medline, Cochrane e CRD, foram selecionados aqueles considerados mais importantes.

Melmed e colaboradores realizaram estudo duplo cego randomizado, comparando a lanreotida autogel com placebo num grupo de 108 pacientes com acromegalia. O estudo concluiu que a lanreotida autogel é efetiva em controlar os níveis de GH e IGF-1 e apresenta um rápido início de ação (39).

Mazziotti e colaboradores realizaram uma revisão sistemática da literatura avaliando o efeito da lanreotida SR e da autogel na redução do volume do tumor hipofisário. Os achados desta revisão mostraram que a lanreotida, particularmente quando utilizada com primeira opção terapêutica, é frequentemente capaz de reduzir o volume do tumor na hipófise em paciente com acromegalia (38).

Andries e colaboradores compararam o efeito da lanreotida autogel com a octreotida LAR num grupo de 10 pacientes utilizando estudo randomizado do tipo "crossover". Eles concluíram que os efeitos das duas medicações são similares, no entanto, em 3 dos 10 pacientes as medicações tiveram eficácia diferente e em 6 dos 10 pacientes apresentaram efeitos colaterais distintos. Os resultados indicaram que a mudança de uma droga para outra pode ser benéfica em alguns pacientes com falha terapêutica ou efeitos colaterais (40).

Lucas e col. avaliaram se a lanreotida autogel 120 mg administrada a cada 4 a 8 semanas é tão efetiva quanto a lanreotida micropartículas 30 mg administrada a cada 1 a 2 semanas no controle da acromegalia. Neste estudo, pacientes que estavam previamente utilizando lanreotida micropartículas passaram a utilizar a lanreotida autogel. Para o controle da terapia foram realizadas medidas séricas do GH e do IGF-1. Os autores concluíram que a lanreotida autogel 120 mg utilizada a cada 4 a 8 semanas é no mínimo tão efetiva e bem tolerada quanto a lanreotida micropartículas 30 mg administrada a cada 7 a 14 dias (28).

Hu e col. realizaram análise farmacocinética comparando a lanreotida autogel com a lanreotida SR. Concluíram que a lanreotida autogel é uma droga efetiva e bem tolerada para o tratamento da acromegalia. Tem uma farmacocinética mais favorável que a lanreotida SR, pois permite sua administração uma vez a cada 28 a 56 dias por autoadministração subcutânea (41).

Caron e col. avaliaram o resultado do tratamento de pacientes com acromegalia por período de 1 ano com doses fixas e ajustadas de lanreotida autogel. Concluíram que a utilização de ajustes da dose baseados nos níveis de GH e IGF-1 pode melhorar o controle da doença (24). O mesmo grupo de pesquisa avaliou a efetividade e a tolerabilidade à lanreotida autogel durante período de tratamento de três anos. Concluiu que o medicamento é efetiva em controlar a hipersecreção de GH e IGF-1 e é bem tolerada durante período de tratamento prolongado(25).

Gutt e col. avaliaram um grupo de 10 pacientes tratados com lanreotida autogel por período de 4 anos e concluíram que a apresentação autogel não só melhora os controles bioquímicos em comparação à lanreotida SR, mas também é de mais fácil administração(26).

Kelly e col. avaliaram 13 pacientes cujo tratamento foi modificado de octreotida LAR para lanreotida autogel. Concluíram que a lanreotida autogel é no mínimo tão efetiva quanto a octreotida e seu efeito pode durar mais do que 4 semanas(42).

Attanasio e col. avaliaram o efeito da lanreotida autogel na concentração sérica do GH e do IGF-1 e no tamanho do tumor hipofisário em pacientes com acromegalia. Eles concluíram que o medicamento pode ser ajustada para o melhor controle terapêutico e é eficaz no controle hormonal, na redução do volume tumoral, na diminuição dos sintomas clínicos da acromegalia e é bem tolerada(36).

Tutuncu e col. compararam a eficácia do octreotida LAR com a lanreotida autogel em pacientes acromegálicos. Avaliaram 68 pacientes que não foram curados pelo procedimento cirúrgico. Os pacientes foram randomizados para receber octreotida LAR ou lanreotida autogel. Concluíram que os dois medicamentos têm eficácia similar neste grupo de pacientes(34).

Ronchi e col. avaliaram a utilização de altas doses de lanreotida autogel como terapia primária para pacientes com acromegalia. Concluíram que a lanreotida autogel nas doses de 120 mg a cada 4 semanas ou mais é efetiva como terapia primária em pacientes com acromegalia que não podem ser operados(32).

Alexopoulou e col. realizaram estudo multicêntrico avaliando a eficácia e tolerabilidade da lanreotida autogel em pacientes com acromegalia num período de 24 semanas. Concluíram que a lanreotida autogel parece ser tão efetiva quanto a octreotida LAR na redução dos níveis de GH e IGF-1 nestes pacientes, e que o tratamento com lanreotida é bem tolerado pelos pacientes, apresentando menos efeitos colaterais e problemas técnicos nas injeções, o que pode levar a maior aceitação deste medicamento pelos pacientes(31).

Van Thiel e col. avaliaram os níveis de GH e IGF-1 em 7 pacientes que estavam recebendo octreotida LAR e passaram a receber lanreotida autogel. Concluíram que a eficácia dos dois medicamentos são equivalentes, apesar de serem administrados de maneira diferente e apresentarem farmacocinética distinta(29).

Schopohl J e col. avaliaram a eficácia de diferentes intervalos da dose de 120 mg da lanreotida autogel em pacientes com acromegalia previamente tratados com octreotida LAR. Concluíram que 120 mg de lanreotida autogel administrada em intervalos de 56, 42 e 28 dias fornece controle hormonal equivalente à utilização de 10, 20 e 30 mg de octreotida LAE administrada em intervalos de 28 dias, respectivamente. Os pacientes referiram uma preferência por intervalos de doses mais longos(33).

6. ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Poucos estudos compararam a lanreotida autogel com a octreotida LAR no tratamento da acromegalia.

No Brasil, Valentin e col. compararam a octreotida LAR com a lanreotida SR (não a autogel) e concluíram que o tratamento com octreotida LAR gera economia para o SUS(43). No entanto, como colocado pelo demandante na sua proposta, esta análise compara a octreotida LAR com uma formulação mais antiga da lanreotida (a SR) e não com a lanreotida autogel.

O único estudo comparando os custos da lanreotida autogel com aquele da octreotida LAR foi realizado por Biermanz e col. (44). Estes pesquisadores concluíram que os algoritmos de terapia envolvendo a lanreotida autogel são 14 a 34% mais caros que aqueles envolvendo a octreotida LAR. No entanto, ao avaliarmos este estudo, evidenciamos que os custos da dose da lanreotida autogel são superiores àqueles da octreotida LAR nas análises realizadas, diferente do que ocorre na proposta para incorporação, em que os custos apresentados para a octreotida LAR são superiores àqueles da lanreotida autogel.

7. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Food and Drug Administration (FDA) (www.fda.gov) – Registro sanitário nos Estados Unidos da América

Aprovado para utilização em 30/08/2007

“Provides for the long-term treatment of acromegalic patients who have had an inadequate response to or cannot be treated with surgery and/or radiotherapy.”
(Fornecida para o tratamento de longo prazo de pacientes com acromegalia que tiveram resposta inadequada ou não podem ser tratados com cirurgia ou radioterapia).

European Medicines Agency (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) – Registro sanitário na União Européia

Nenhum resultado encontrado sobre o medicamento.

National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) (<http://www.ncpe.ie>) – Irlanda

Nenhum resultado encontrado sobre o medicamento.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (www.nice.org.uk) – Reino Unido

Nenhum resultado encontrado sobre o medicamento.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (<http://www.cadth.ca>) – Canada

Recomendação para utilização em 19/07/2007

Aprovado para utilização em 30/08/2007

Recomendação

O “Canadian Expert Drug Advisory Committee” (CEDAC) recomenda que o acetato de lanreotida (Somatuline Autogel) seja listado com restrições de maneira similar ao acetato de octreotida de longa ação (Sandostatin LAR) para o tratamento de acromegalia.

Razões para recomendação:

Na faixa de dose aprovada para utilização, o custo mensal do acetato de lanreotida (\$1.102 para 60 mg, \$1,470 para 90 mg e \$1,840 para 120 mg) são ligeiramente menores que as formulações de ação longa do acetato de octreotida (custo do Sandostatin LAR \$1.183 para 10 mg, \$1.578 para 20 mg e \$1.976 para 30 mg).

Resumo das considerações do CEDAC:

O comitê avaliou uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (RCTs) sobre o acetato de lanreotida em pacientes adultos com acromegalia. Dois RCTs apresentaram critérios de inclusão na revisão sistemática, um dos quais foi um estudo randomizado do tipo “cross-over” comparando o acetato de lanreotida com o acetato de octreotida em somente 12 pacientes. O foco da revisão foi um RCT duplo cego, com períodos de 4 semanas, em 108 pacientes que comparou as três doses do acetato de lanreotida (60 mg, 90 mg, 120 mg, dados mensalmente) com placebo. Após 4 semanas, pacientes que receberam placebo foram cruzados para uma das três doses de lanreotida. Os pacientes foram seguidos por um total de 52 semanas e ajustes de dose foram permitidos entre as semanas 20 e 52 do ensaio. Após 4 semanas, mais pacientes tratados com lanreotida 60 mg (30%) e 90 mg (30%) atingiram níveis normais de IGF-1 comparados ao placebo (4%) – esta diferença foi estatisticamente

significativa. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a dos de 120 mg (17%) e o placebo. Os níveis de GH diminuíram em todos os três níveis de dose e aumentaram no grupo placebo – esta diferença foi estatisticamente significativa. Os efeitos da lanreotida autogel na normalização do IGF-1 e GH foram mantidos pelas 52 semanas.

8. PREÇOS INTERNACIONAIS

O Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde (DECIIS) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde realizou levantamento dos preços internacionais dos medicamentos lanreotida autogel e octreotida lar.

Os menores preços encontrados foram os praticados na Turquia (*exfact*) e encontram-se a seguir:

| Apresentação | Preço em US\$ | Preço em Reais | Valor de repasse do MS aos Estados |
|--|----------------------|-----------------------|---|
| Octreotida Lar – 10mg por frasco ampola | 477,55 | R\$ 955,10 | R\$ 1.595,73 |
| Octreotida Lar – 20mg por frasco ampola | 786,43 | R\$ 1.572,86 | R\$ 2.474,57 |
| Octreotida Lar – 30mg por frasco ampola | 1.033,88 | R\$ 2.067,76 | R\$ 3.336,51 |
| Apresentação | Preço em US\$ | Preço em Reais | Valor solicitado para incorporação |
| Lanreotida Autogel - 60 mg com 1 seringa preenchida | 605,34 | R\$ 1.210,68 | |
| Lanreotida Autogel - 90 mg com 1 seringa preenchida | 738,81 | R\$ 1.477,62 | R\$ 1.468,41 |
| Lanreotida Autogel - 120 mg com 1 seringa preenchida | 738,81 | R\$ 1.477,62 | R\$ 1.468,41 |

Fonte: <http://www.zenrx.org/>

Câmbio: R\$ 1,00 = US\$ 2,00

9. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O impacto orçamentário vai depender da porcentagem de utilização dos análogos de somatostatina no tratamento da acromegalia, do grau de substituição da utilização da octreotida LAR pela lanreotida autogel, do intervalo entre as administrações da dose de lanreotida e dos preços praticados.

Segundo estimativas do demandante, que parecem bastante plausíveis, o impacto orçamentário pode ser da ordem de economia de 13 milhões de reais por ano.

10. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 7ª reunião ordinária do plenário do dia 02/08/2012 apreciaram a proposta de incorporação do acetato de lanreotida para o tratamento da Acromegalia.

Os análogos da somatostatina de longa ação têm um papel bem estabelecido pela literatura científica médica no tratamento dos pacientes com acromegalia. Neste grupo de medicamentos existem dois representantes atualmente: a octreotida LAR e a lanreotida autogel. A octreotida LAR já está incorporada ao SUS para o tratamento da acromegalia.

Na literatura científica atual não existem trabalhos comparando diretamente estes dois medicamentos por meio de ensaios clínicos randomizados duplo cegos, no entanto, ensaios clínicos do tipo *crossover* e abertos resultaram em eficácia clínica comparável entre os dois medicamentos, sendo que a lanreotida autogel apresenta uma maior facilidade de administração e a possibilidade de administrações com intervalo de tempo mais prolongado em alguns pacientes.

Adicionalmente, o preço proposto para incorporação da lanreotida autogel é menor que o da octreotida LAR para doses terapêuticas equivalentes.

Vale ressaltar que a incorporação da lanreotida autogel pelo SUS, ao oferecer uma terapia alternativa para os pacientes com acromegalia, tem o potencial para forçar a redução dos custos da octreotida LAR e com isso levar a uma redução ainda maior nos custos de tratamento.

Assim, mediante a possibilidade de oferecer uma terapia alternativa para os pacientes com acromegalia e a potencial redução nos custos do tratamento, a CONITEC

recomenda a incorporação da lanreotida autogel para o tratamento da acromegalia no SUS, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde.

11. CONSULTA PÚBLICA

Foram enviadas 08 contribuições à consulta pública realizada no período de 13/08/2012 a 22/08/2012: 06 provenientes de empresas, 02 de instituição de saúde/hospital e 01, de instituição de ensino. A síntese e a análise das contribuições encontram-se no quadro a seguir.

| Contribuição | Comentário |
|--|---|
| <p>Na página 20 do relatório é mencionado o seguinte texto, submetido à CONITEC: "Não há dados de custos da acromegalia ou de suas complicações no Brasil. Um único estudo publicado apresentava erros metodológicos e vieses importantes, ao fazer uma comparação hipotética entre a Octreotida LAR com uma formulação de Somatuline® antiga (Somatuline® PR), jamais comercializada no país, porém presente no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, 2002 que ainda está em vigência." O texto informado apresenta as seguintes inconsistências: (1) há dados de custos de acromegalia no Brasil, seja via base de dados do DATASUS ou publicação identificada (Valentim et al, 2008), são escassos os dados mas há; (2) a publicação identificada (Valentim et al, 2008) não apresenta nenhum erro metodológico ou viés, foram comparadas as apresentações disponíveis de ambos os comparadores quando da publicação, com base no PCDT de Acromegalia do SUS, estudo de metanálise (Freda et al, 2005), e custos refletindo a perspectiva adotada, do SUS; (3) a apresentação do lanreotida SR consta no DATASUS entre os anos de 2003 e 2006 (SIA) (vide anexo); (4) a apresentação anterior da lanreotida é a SR e não PR, conforme informado pelo próprio fabricante.</p> | <p>A contribuição refere-se ao relatório do demandante e não à análise da CONITEC. Apesar das colocações serem pertinentes, o principal ponto do trabalho citado (Valentim 2008) levado em consideração na análise foi que este compara a octreotida LAR com uma formulação antiga da lanreotida (SR) e não com a lanreotida autogel. Desta forma, a contribuição em questão não modifica a análise da CONITEC.</p> |
| <p>Conforme Relatório de Recomendação da CONITEC para Acetato de Lanreotida para o tratamento da Acromegalia, gostaríamos de solicitar a correção do nome comercial do produto de SOMATULINA® AUTOGEL® para SOMATULINE® AUTOGEL® na página 10, item 2. A Tecnologia, na página 14, item 3.1. Eficácia e Segurança de lanreotida autogel e na página 27, item 7. Incorporação em outros países.</p> | <p>Será providenciada a correção do nome comercial de SOMATULINA® AUTOGEL® para SOMATULINE® AUTOGEL® no relatório.</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Excelente a recomendação da inclusão da lanreotida autogel como opção terapêutica para a acromegalia. Apenas deve ser salientado dois aspectos importantes do relatório: Como já defendi várias vezes em outras situações de consulta pública há nos relatórios uma opinião tendenciosa para o tratamento clínico em detrimento da cirurgia e radioterapia. A opinião de indicação de tratamento clínico como segue no texto "ausência de sinais de hipertensão intracraniana severa; baixo risco de diminuição visual pelo tumor; alto risco cirúrgico/ comorbidades graves; pacientes que recusam cirurgia; baixa possibilidade de cura cirúrgica (ex. invasão do seio cavernoso); necessidade de preservação da hipófise anterior (ex. fertilidade)."é altamente tendenciosa e não apresenta respaldo na literatura médica, exceto para casos com baixa possibilidade de cura cirúrgica por invasão de seio cavernoso quando não há compressão de vias ópticas. A cirurgia, feita com cirurgião dedicado, apresenta índice de controle geral semelhante ao tratamento clínico com baixa morbi-mortalidade (menor que a morbidade do tratamento com análogos se considerado o percentual de piora do metabolismo de glicose e indução de calculose biliar). Em termos de impacto orçamentário a restrição de tratamento da acromegalia pelo SUS apenas em CENTROS DE REFERÊNCIA, considerando a raridade da doença e o custo implicado para seu tratamento com medicações de uso por toda a vida, traria grande benefício aos pacientes, que teriam aumentadas as chances de cura cirúrgica além de grande economia pelo estado. O artigo anexado mostra resultados semelhantes entre o tratamento primário com análogos e a cirurgia primária, mesmo com resultados semelhantes embora não estatisticamente significante, ainda superiores com a cirurgia, o custo e impacto na qualidade de vida entre a resolução com um procedimento (com custo inferior a um mês de tratamento com análogo) versus custo e impacto na qualidade de vida em manter uma injeção a cada 30 ou 60 dias durante toda a vida; justificam de longe a formação de CENTROS DE REFERÊNCIA com endocrinologistas, neurocirurgiões e radioterapia especializados em tumores hipofisários em geral e, em especial, a acromegalia, pelo impacto financeiro que acarreta.</p> | <p>Será analisada a questão da restrição do tratamento da acromegalia apenas em CENTROS DE REFERÊNCIA.</p> |
| <p>... estudo de Alexopoulou e cols (ref. 31 do texto) mostra que o resultado entre octreotida LAR e lanreotida autogel foram semelhantes mas dos 13 pacientes que utilizavam LAR 20 mg, 3 necessitaram 60mg, 4 ficaram em 90 mg e 6 pacientes foram para 120mg, portanto a equivalência de dose não está clara. A entrada de outra opção é importante, sem dúvida, por vários aspectos: reduzir o preço da octreotida LAR pela concorrência, dar opção de outra formulação (injeção intramuscular com maior praticidade de preparo), permitir intervalos mais longos (embora isto também tenha sido mostrado com octreotida em alguns casos), mas o mais importante é que as DUAS estejam disponíveis e não haja opção</p> | <p>A proposta da CONITEC é manter a autorização para utilização dos dois medicamentos no SUS.</p> |

| | |
|---|---|
| <p>de compra de uma ou de outra pelo preço porque alguns estudos comparativos mostram que individualmente possa haver preferência ou eficácia maior com uma ou outra droga.</p> | |
| <p>A inclusão do Lanreotide no arsenal de tratamento da acromegalia é um grande avanço. A medicação apresenta vantagens práticas de aplicação e permitirá a simplificação do tratamento para muitos pacientes. É surpreendente que somente agora a sua inclusão tenha sido analisada, uma vez que a medicação já tinha sido contemplada no Protocolo de Acromegalia publicado em 2006 pelo Ministério da Saúde. A inclusão desta alternativa adicional de tratamento certamente reduzirá os custos de tratamento destes pacientes, com resultados similares, sendo por este motivo de grande relevância para a saúde pública do país.</p> | <p>—</p> |
| <p>Em relação a tabela 4, que compara as vantagens e desvantagens da octreotida LAR em relação a lanreotida ATG, o quadro que se refere a dor, comodidade e qualidade de vida e que coloca risco apenas para a octreotida não condiz com literatura médica. "In a recent publication asymptomatic subcutaneous nodules, on average 1 cm in size, were frequently observed in patients with carcinoid disease following long term treatment with depot formulations of octreotide and lanreotide, with a tendency to be more common after administration of lanreotide", referência em anexo.</p> | <p>A tabela 4 resume uma série de vantagens da utilização da lanreotida autogel, segundo a apresentação do demandante. Este viés foi levado em consideração na análise da CONITEC e consideramos que se as vantagens não são tão marcantes quanto aquelas referidas, também não encontramos na literatura evidências de desvantagens na utilização da Lanreotida autogel em relação à octreotida LAR.</p> <p>O artigo apresentado nesta contribuição se refere a tumores carcinoides, e não à acromegalia, e não concluiu pela desvantagem da lanreotida autogel em relação à octreotida LAR.</p> |
| <p>A tabela 4, que descreve as diferenças entre octreotida LAR e lanreotida ATG, cita a possibilidade de autoinjeção. No entanto,</p> | <p>Apesar da autoinjeção não constar da bula, um</p> |

| | |
|---|---|
| <p>essa afirmação não consta em bula.</p> | <p>artigo científico publicado por Salvatori e col. refere que esta forma de administração é possível. No entanto, a possibilidade da autoinjeção não foi fundamental para a decisão da CONITEC.</p> |
| <p>Segundo a tabela 4, constante no relatório de recomendação da CONITEC, páginas 19 e 20, a lanreotida está descrita como apresentando um perfil de segurança relacionado ao risco de fibrose menor do que o risco relatado para a octreotida, porém esse dado não condiz com o da literatura médica (que segue em anexo). Sugiro reescrever esse tópico, já que os índices de tal efeito adverso é semelhante entre as duas medicações.</p> | <p>A tabela 4 resume uma série de vantagens da utilização da lanreotida autogel, segundo a apresentação do demandante. Este viés foi levado em consideração na análise da CONITEC e consideramos que se as vantagens não são tão marcantes quanto aquelas referidas, também não encontramos na literatura evidências de desvantagens na utilização da Lanreotida autogel em relação à octreotida LAR.</p> |

12. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 8ª reunião do plenário do dia 06/09/2012, por unanimidade, ratificaram a decisão de recomendar a incorporação no Sistema Único de Saúde da lanreotida autogel para o tratamento da acromegalia, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde.

O Conselho Nacional de Saúde se absteve de votar conforme posição acordada pelo seu plenário.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 18/2012.

13. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS N.º 45, de 23 de outubro de 2012.

Torna pública a decisão de incorporar o medicamento acetato de lanreotida para o tratamento da acromegalia no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve que:

Art. 1º Fica incorporado no SUS o medicamento acetato de lanreotida para o tratamento da acromegalia conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 207, de 23 de outubro de 2012, pág. 81.

REFERÊNCIAS

- (1) Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, Ezrin C, Kovacs K. Pathophysiology of acromegaly. *Endocr Rev* 1983;4(3):271-90.
- (2) Waters MJ, Hoang HN, Fairlie DP, Pelekanos RA, Brown RJ. New insights into growth hormone action. *J Mol Endocrinol* 2006 Feb;36(1):1-7.
- (3) Newman CB. Medical therapy for acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999 Mar;28(1):171-90.
- (4) Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980 Jan;12(1):71-9.
- (5) Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi KM, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 Feb;72(2):203-8.
- (6) Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary* 2011 Sep;14(3):284-94.
- (7) Dassie F, Grillo A, Carretta R, Fabris B, Macaluso L, Bardelli M, et al. Ambulatory arterial stiffness indexes in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2012 Feb;166(2):199-205.
- (8) Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006 Dec 14;355(24):2558-73.
- (9) Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Petersen J, et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012 Jul;77(1):72-8.
- (10) Stobo DB, Lindsay RS, Connell JM, Dunn L, Forbes KP. Initial experience of 3 Tesla versus conventional field strength magnetic resonance imaging of small functioning pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011 Nov;75(5):673-7.
- (11) Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Nov;95(11):4973-8.

- (12) Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jan;93(1):61-7.
- (13) Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008 Aug;159(2):89-95.
- (14) Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988;223(4):327-35.
- (15) Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004 Oct;151(4):439-46.
- (16) Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Apr;89(4):1613-7.
- (17) Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jul;90(7):4081-6.
- (18) Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Polyzos SA, Adamidou F, Slavakis A, Saprandidis M, et al. Acromegaly: presentation, morbidity and treatment outcomes at a single centre. *Int J Clin Pract* 2011 Aug;65(8):896-902.
- (19) Giustina A, Zaltieri G, Negrini F, Wehrenberg WB. The pharmacological aspects of the treatment of acromegaly. *Pharmacol Res* 1996 Nov;34(5-6):247-68.
- (20) Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocr Pract* 2011 Jul;17 Suppl 4:1-44.
- (21) Luque-Ramirez M, Paramo C, Varela da CC, Garcia-Mayor RV. Cost of management of invasive growth hormone-secreting macroadenoma. *J Endocrinol Invest* 2007 Jul;30(7):541-5.
- (22) Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Sep;87(9):4054-8.

(23) Caron P, Beckers A, Cullen DR, Goth MI, Gutt B, Laurberg P, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jan;87(1):99-104.

(24) Caron P, Bex M, Cullen DR, Feldt-Rasmussen U, Pico Alfonso AM, Pynka S, et al. One-year follow-up of patients with acromegaly treated with fixed or titrated doses of lanreotide Autogel. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004 Jun;60(6):734-40.

(25) Caron P, Cogne M, Raingeard I, Bex-Bachellerie V, Kuhn JM. Effectiveness and tolerability of 3-year lanreotide Autogel treatment in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 Feb;64(2):209-14.

(26) Gutt B, Bidlingmaier M, Kretschmar K, Dieterle C, Steffin B, Schopohl J. Four-year follow-up of acromegalic patients treated with the new long-acting formulation of Lanreotide (Lanreotide Autogel). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005 Mar;113(3):139-44.

(27) Colao A, Auriemma RS, Rebola A, Galdiero M, Resmini E, Minuto F, et al. Significant tumour shrinkage after 12 months of lanreotide Autogel-120 mg treatment given first-line in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 Aug;71(2):237-45.

(28) Lucas T, Astorga R. Efficacy of lanreotide Autogel administered every 4-8 weeks in patients with acromegaly previously responsive to lanreotide microparticles 30 mg: a phase III trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 Sep;65(3):320-6.

(29) van Thiel SW, Romijn JA, Biermasz NR, Ballieux BE, Frolich M, Smit JW, et al. Octreotide long-acting repeatable and lanreotide Autogel are equally effective in controlling growth hormone secretion in acromegalic patients. *Eur J Endocrinol* 2004 Apr;150(4):489-95.

(30) Ashwell SG, Bevan JS, Edwards OM, Harris MM, Holmes C, Middleton MA, et al. The efficacy and safety of lanreotide Autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol* 2004 Apr;150(4):473-80.

(31) Alexopoulou O, Abrams P, Verhelst J, Poppe K, Velkeniers B, Abs R, et al. Efficacy and tolerability of lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol* 2004 Sep;151(3):317-24.

(32) Ronchi CL, Boschetti M, gli Uberti EC, Mariotti S, Grottoli S, Loli P, et al. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel) 120 mg in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 Oct;67(4):512-9.

(33) Schopohl J, Strasburger CJ, Caird D, Badenhoop K, Beuschlein F, Droste M, et al. Efficacy and acceptability of lanreotide Autogel(R) 120 mg at different dose

intervals in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011 Mar;119(3):156-62.

(34) Tutuncu Y, Berker D, Isik S, Ozuguz U, Akbaba G, Kucukler FK, et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary* 2011 Aug 24.

(35) Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Aug;93(8):2957-68.

(36) Attanasio R, Lanzi R, Losa M, Valentini F, Grimaldi F, De ME, et al. Effects of lanreotide Autogel on growth hormone, insulinlike growth factor 1, and tumor size in acromegaly: a 1-year prospective multicenter study. *Endocr Pract* 2008 Oct;14(7):846-55.

(37) Troconiz IF, Cendros JM, Peraire C, Ramis J, Garrido MJ, Boscani PF, et al. Population pharmacokinetic analysis of lanreotide Autogel in healthy subjects : evidence for injection interval of up to 2 months. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(1):51-62.

(38) Mazziotti G, Giustina A. Effects of lanreotide SR and Autogel on tumor mass in patients with acromegaly: a systematic review. *Pituitary* 2010;13(1):60-7.

(39) Melmed S, Cook D, Schopohl J, Goth MI, Lam KS, Marek J. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary* 2010;13(1):18-28.

(40) Andries M, Glintborg D, Kvistborg A, Hagen C, Andersen M. A 12-month randomized crossover study on the effects of lanreotide Autogel and octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 Mar;68(3):473-80.

(41) Hu M, Tomlinson B. Pharmacokinetic evaluation of lanreotide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010 Oct;6(10):1301-12.

(42) Kelly P, Maher KT, Chew SL, Monson JP, Grossman AB, Jenkins PJ. 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. *Endocr Pract* 2010 Mar;16(2):191-7.

(43) Valentim J, Passos V, Mataveli F, Calabro A. Cost-effectiveness analysis of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008 Dec;52(9):1452-60.

(44) Biermasz NR, Roelfsema F, Pereira AM, Romijn JA. Cost-effectiveness of lanreotide Autogel in treatment algorithms of acromegaly. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009 Jun;9(3):223-34.