



Opinia Rady Przejrzystości
nr 339/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: oktreotyd, lanreotyd w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną oktreotyd w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: leczenie hyperinsulinizm u dzieci do 18 roku życia.

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotyd w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Dowody naukowe i praktyka kliniczna wskazują, że Oktreotyd jest skutecznym lekiem w hipoglikemii u dzieci do 18 roku życia. Brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lanretydu u dzieci do 18 roku życia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **oktreotyd, lanreotyd** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne oktreotyd, lanreotyd, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
760	Octreo tidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml, 5 amp.a 1 ml, 5909990042715	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	Leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
761		Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml, 5 amp.a 1 ml, 5909990042913	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu – oktreotyd	Leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia
762		Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml, 5909990459612	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu – oktreotyd	Leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia
763		Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml, 5909990459711	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	Leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia
598	Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 amp.-strz, 5909991094416	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	Leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia
599		Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 amp.-strz, 5909991094515	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	Leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia
600		Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909991094614	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	Leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

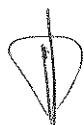
Problem zdrowotny

U dzieci najważniejszą przyczyną hipoglikemii we wczesnym dzieciństwie jest wrodzony hiperinsulinizm (CHI – ang. congenital hiperinsulinism, czyli PHHI – ang. persistent hiperinsulinemic hypoglycemia of infancy), jest on najważniejszą przyczyną hipoglikemii we wczesnym dzieciństwie. Wrodzony hiperinsulinizm obejmuje różne defekty genetyczne, manifestujące się klinicznie objawami spowodowanymi hipoglikemią, której towarzyszy nasilona sekrecja insuliny.

Hipoglikemia hiperinsulinemiczna (HH) to wspólny termin dla określenia stanu chorobowego spowodowanego różnymi przyczynami. Najważniejszą przyczyną zaburzeń hipoglikemicznych u niemowląt i dzieci jest hiperinsulinizm. Przyczyny HH mogą być wrodzone (hiperinsulinizm wrodzony), wtórne do pewnych czynników ryzyka (takich jak np. cukrzyca u matki, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego, zamartwica okołoporodowa) związanych z zespołami rozwojowymi (takich jak Beckwith-Wiedemann, Costello i Kabuki) lub z innych rzadkich przyczyn, takich jak zespół poresekcyjny, guz insulinowy, mutacja genu receptora insuliny lub zaburzeń metabolicznych jak np. wrodzone zaburzenia glikozylacji i tyrozinemii typu 1. Przejściowe formy HH są typowe dla przyczyn wtórnych (wyżej wymienionych), wrodzony hiperinsulinizm (CHI) jest zazwyczaj trwały.

W Europie częstość hiperinsulinizmu uwarunkowanego genetycznie waha się od 1/27 000 (w Irlandii) do 1/40 000 (Finlandia), a nawet 1/50 000 (Holandia, Norwegia).

Okolo 1/4 noworodków z CHI ma dużą, urodzeniową masę ciała, podobnie jak noworodki matek chorujących na cukrzycę. Hipoglikemia u chorych z CHI może mieć charakter nawrotowy lub może utrzymywać się stale. Pierwsze, niespecyficzne objawy CHI to zwiotczenie, niechęć przyjmowanie posiłków, letarg. Objawy hipoglikemii w ostrej postaci tej choroby, takie jak: napady bezdechu z sinicą, uogólnione drgawki, śpiączka, mogą pojawiać się już w najwcześniejszym okresie



noworodkowym. Te objawy towarzyszą ciężkiej postaci CHI, która prawie zawsze jest oporna na leczenie farmakologiczne i może powodować nieodwracalne uszkodzenie mózgu na skutek hipoglikemii. W umiarkowanej postaci CHI, hipoglikemia i najczęściej łagodne objawy kliniczne z nią związane mogą pojawić się kilka tygodni, a nawet kilka miesięcy po urodzeniu. Łagodna postać choroby jest rozpoznawana w późnym dzieciństwie, a nawet u dorosłych.

Hiperinsulinemiczna hipoglikemia może być przyczyną drgawek u dzieci z prawidłowym zapisem EEG. Wrodzony hiperinsulinizm jest jednostką chorobową niejednorodną, między innymi również pod względem histopatologicznym. Znana jest postać ogniskowa i dyfuzyjna choroby, które różnią się nie tylko powierzchnią zmian, ale również są one odmienne morfologicznie. Początkowo utożsamiano postać dyfuzyjną CHI z nesidioblastosis, to jest z rozszanym namnażaniem komórek beta trzustki z nabłonka przewodów trzustkowych, tak jak w okresie płodowym. Obecnie wiadomo, że nesidioblastosis nie ma powiązania z CHI. U chorych z ogniskową postacią CHI, hiperplazja komórek beta wysp trzustki jest ograniczona do niewielkiej powierzchni (kilku mm do 1 cm). Postać ogniskowa ma łagodniejszy przebieg niż postać dyfuzyjna.

W leczeniu zachowawczym CHI są stosowane: wlewy dożylnie z glukozą, diazoksyd, diazoksyd razem z innymi lekami hiperglikemizującymi, takimi jak: analogi somatostatyny (np.: oktreotyd), antagoniści kanału wapniowego (np.: nifedypina), glukagon, glikokortykosteroidy. CHI jest często oporny na leczenie zachowawcze i w postaciach o ostrym przebiegu jest często konieczna interwencja chirurgiczna. Wykonywana jest częściowa pankreatektomia, gdy są zmiany ogniskowe, lub znaczna pankreatektomia, dotycząca 95%, a nawet większej ilości trzustki, w zmianach dyfuzyjnych. Przebieg CHI jest łagodniejszy u niemowląt niż u noworodków, które gorzej tolerują hipoglikemię.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz serotoniny i peptydów, uwalnianych przez wewnątrzwydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd hamuje:

- uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią wywołaną przez podanie insuliny;
- poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów, wytwarzanych przez wewnątrzwydzielniczy układ GEP oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę;
- uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).

W przeciwieństwie do somatostatyny, oktreotyd hamuje przede wszystkim uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje „efektu z odbicia” wynikającego z hipersekcji hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią)

ChPL Sandostatin

Oktreotyd (Sandostatin) zarejestrowany jest:

- w leczeniu objawowym i w celu zmniejszenia stężenia hormonu wzrostu (GH) i IGF-1 w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające lub nieskuteczne.
- w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których leczenie operacyjne jest przeciwwskazane bądź u pacjentów odmawiających poddania się takiemu leczeniu lub będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem pełnych efektów radioterapii.
- w łagodzeniu objawów spowodowanych hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, takimi jak: rakowiaki z objawami zespołu rakowiaka, VIPoma (nowotwory wydzielające polipeptydy jelitowe działające na naczynia), glukagonoma, gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), zwykle z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy inhibitorów pompy



protonowej lub leków selektywnie blokujących receptor H₂, insulinoma, w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym, GRFoma.

- w nie poddających się leczeniu biegunkach u pacjentów z AIDS.
- w zapobieganiu powikłaniom po operacjach trzustki.
- w nagłym postępowaniu w celu zahamowania krwawień lub zapobiegania nawrotom krwawień z żyłaków przełyku w przebiegu marskości wątroby (w połączeniu ze specjalnym leczeniem, takim jak endoskopowa skleroterapia żyłaków).

Oktreotyd LAR (Sandostatin LAR) zarejestrowany jest:

- w leczeniu pacjentów z akromegalią
- w leczeniu objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowalająco reagują na leczenie produktem Sandostatin podawanym podskórnie: rakowiak z objawami zespołu rakowiaka, VIPoma, glukagonoma, gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), insulinoma, w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym, GRFoma.
- w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym.

Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Podobnie jak somatostatyna, lanreotyd jest inhibitorem różnych funkcji endokrynnych, neuroendokrynnych, egzokrynnych i parakrynnych. Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów somatostatyny. Lanreotyd, podobnie jak somatostatyna, wykazuje ogólne działanie hamujące czynność zewnątrzwydzielniczą. Hamuje podstawowe wydzielanie motyliny, GIP (żołądkowego peptydu hamującego) oraz polipeptydu trzustkowego, natomiast nie ma istotnego wpływu na wydzielanie sekretyny i gastryny na czczo. Lanreotyd wyraźnie hamuje poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy krezkowej górnej i żyły wrotnej. Lanreotyd znacznie obniża stymulowane prostaglandyną E₁ wydzielanie wody, sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego. Lanreotyd obniża stężenie prolaktyny u przewlekle leczonych pacjentów chorych na akromegalię. Lanreotyd wykazuje znacznie wyższą aktywność niż naturalna somatostatyna, a ponadto cechuje się dłuższym czasem działania.

ChPL Somatuline Autogel

Somatuline Autogel (lanreotyd) zarejestrowany jest:

- w akromegalii, gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) pozostają nieprawidłowe po operacji i (lub) radioterapii;
- u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i (lub) zastosowanie radioterapii:
 - w leczeniu objawów związanych z akromegalią;
 - w leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi.

Alternatywne technologie medyczne

W opinii większości ekspertów klinicznych brak jest technologii, które mogłyby zastąpić oktreotyd. Ewentualną alternatywą pozostają dożylnie wlewy glukozy lub leczenie chirurgiczne. W przypadku lanreotydu eksperci nie wskazali technologii alternatywnych. Zgodnie z wytycznymi, lekiem mającym zastosowanie w hiperinsulinizmie, a zarejestrowanym w leczeniu hipoglikemii o różnym podłożu, jest diazoksyd.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w bazach medycznych odnaleziono 4 publikacje spełniające kryteria włączenia. Wszystkie dotyczyły zastosowania oktreotydu. Badań dotyczących lanreotydu nie odnaleziono. W badaniu Le Quan Sang 2012 autorzy uznali oktreotyd LAR za lek skuteczny, dobrze tolerowany w populacji pacjentów z hiperinsulinizmem opornym na diazoksyd. Zastosowanie oktreotydu LAR również uprościło terapię. Według autorów badania Glaser 1989, oktreotyd jest przydatny w leczeniu przed- i pooperacyjnym większości noworodków

z hiperinsulinemiczną hipoglikemią. W wybranych przypadkach oktreotydu może stanowić opcję w długoterminowym leczeniu zastępując pankreatektomię. W badaniu Kirk 1988, oktreotydu uznano za skuteczny w krótkotrwałej terapii pacjentów z hipoglikemią hiperinsulinemiczną. Wyniki badania Thornton 1993 sugerują, iż podanie oktreotydu może być pomocne w ostrym lub długotrwałym leczeniu wrodzonego hiperinsulinizmu w przypadku ograniczonej liczby przypadków.

Dodatkowe informacje na temat wyników leczenia hiperinsulinizmu w grupie 31 pacjentów z całej Polski przekazał Konsultant Krajowy w dz. endokrynologii i diabetologii dziecięcej. Wynika z nich, iż u wszystkich pacjentów leczonych za pomocą oktreotydu (n=8) zaobserwowano poprawę glikemii. Oktreotydu u tych pacjentów stosowano głównie w okresie przedoperacyjnym, w celu wyrównania glikemii.

Do najczęściej występujących (kategoria „bardzo często” tj. $\geq 1/10$) działań niepożądanych (DN) wymienianych w ChPL Somatuline Autogel (lanreotydu) należały: biegunka, wolne stolce, ból brzucha oraz kamica żółciowa. Natomiast w przypadku preparatów Sandostatin (oktreotydu) i Sandostatin Lar (oktreotydu lar) były to: biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcie, gazy, ból głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia oraz ból w miejscu podania.

W opinii jednego eksperta klinicznego i niektórych wytycznych klinicznych stosowanie oktreotydu u noworodków i niemowląt może wiązać się z ryzykiem martwiczego zapalenia jelit.

Doświadczenie ze stosowaniem produktów leczniczych Sandostatin i Sandostatin LAR u dzieci jest ograniczone. W przypadku Somatuline Autogel nie zaleca się stosowania preparatu u dzieci i młodzieży z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

NFZ przeznaczył na refundację pacjentów poniżej 18 r.ż. kwotę w wysokości: ok. 33,57 tys. PLN licząc od marca 2012 r. i ok. 16,45 tys. do października 2013 r. w przypadku oktreotydu, natomiast nie zrefundował żadnego opakowania w 2012 r. i udzielił refundacji na kwotę ok. 14,61 tys. PLN do października 2013 r. dla lanreotydu.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych do opracowania włączono 7 rekomendacji: 2 stanowiły zalecenia organizacji medycznych, pozostałe 5 to przeglądy stosowanych metod leczenia. Oktreotydu jest zalecany najczęściej jako lek II rzutu, szczególnie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie diazoksydem. Oktreotydu może być zastosowany w leczeniu pooperacyjnym u dzieci z postacią rozsianą, u których stwierdza się hipoglikemię pomimo wykonania subtotałnej pankreatektomii, jednocześnie nie jest zalecany w leczeniu przedoperacyjnym u noworodków z CHI z powodu niepowodzenia leczenia oraz ryzyka martwiczego zapalenia jelit.

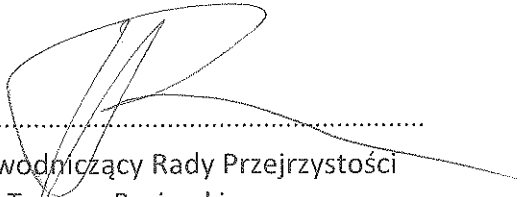
W publikacjach nie odnaleziono informacji na temat zastosowania w hiperinsulinizmie lanreotydu.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.



Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.



Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-15/2013, Oktreotyd, Lanreotyd we wskazaniu: leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia. 05.12.2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.