



Opinia Rady Przejrzystości

nr 340/2013 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 substancje czynne: oktreotyd, lanreotyd w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych.*

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

**Uzasadnienie**

*Dowody naukowe i praktyka kliniczna wskazują, że Oktreotyd i Lanreotyd skutecznie leczą objawy hipersekcji w przebiegu nowotworów neuroendokrynych. Wskazują również na przydatność Oktreotydu w leczeniu guzów wydzielających insulinę u dzieci do 18 roku życia. Brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lanreotydu 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	Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml, 5 amp.a 1 ml, 5909990042715	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę
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 objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę
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 objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę
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 objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę
598	Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 amp.-strz, 5909991094416	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę
599		Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 amp.-strz, 5909991094515	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę
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 objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” 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

Nowotwory neuroendokryne (NET) to guzy wywodzące się z rozproszonego układu endokrynego, obejmującego m.in.: przewód pokarmowy (żołądek, dwunastnica, jelito cienkie, wyrostek robaczkowy, jelito grube i odbytnica), trzustkę, płuca, niekiedy klasyfikuje się do nich także tarczycę (rak rdzeniasty), piersi, grasicę, jądra, jajniki. NET czynne hormonalnie wydzielają hormony i/lub aminy biogenne, w ilości pozwalającej na wywołanie objawów, np. zespołu rakowiaka (zaczerwienienie, biegunka, ból brzucha). Częstość występowania NET szacuje się na 2,5/100 000 osób.

Guz insulinowy jest najczęstszym czynnym NET trzustki (>99%), mniej niż 10% jest złośliwa. Zapadalność na niego wynosi 1-2/młn/rok. Charakteryzuje się występowaniem hipoglikemii.



## 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 H<sub>2</sub>, 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 przetyku 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 podskórnice: 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 przjelita 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

Brak danych.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Do analizy klinicznej włączono dwie publikacje (Jana 2010, Chaturvedi 2008) opisujące stosowanie oktreotydu u dzieci. Przypadek 12-letniego chłopca ze złośliwą insulinomą, u którego terapia oktreotydem nie spowodowała zmniejszenia hipoglikemii, dopiero zastosowanie oktreotydu z diazoksydem ustabilizowało poziom glukozy we krwi. Podobnie u 1,5 rocznej dziewczynki z uporczywą hiperinsulinową hiperglikemią prowadzącą do złośliwej insulinomy stosowano terapię oktreotydu z diazoksydem (po usunięciu trzustki), która ustabilizowała poziom glukozy we krwi.

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania lanreotydu w populacji pediatrycznej z insulinomą.

W analizie uwzględniono pięć przeglądów systematycznych (Ludlam 2010, Faivre 2010, Vinik 2010, Klibanski 2010, Modlin 2008) dotyczących stosowania analogów somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) bez określenia wieku w leczeniu objawów związanych z czynnymi NET. We wszystkich przeglądach podano, że analogi somatostatyny zmniejszają lub łagodzą występowanie objawów, głównie: biegunki i zaczerwienienia. Są one dobrze tolerowaną terapią, ale mogą powodować występowanie: bólu i zawrotów głowy, nudności po podawaniu oktreotydu Lar czy też bólu brzucha, biegunki, zmęczenia po podaniu lanreotydu ( $\geq 15\%$ ). Leczenie analogami somatostatyny wiąże się z ryzykiem kamicy żółciowej.

Według ChPL do bardzo częstych działań niepożądanych po terapii oktreotydem należą: biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcia, gazy, ból głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia, ból w miejscu podania, natomiast po leczeniu lanreotydem – biegunka, wolne stolce, ból brzucha, kamica żółciowa.

#### Wpływ na budżet płatnika publicznego

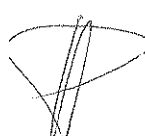
Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ w latach 2012 (marzec-grudzień) i 2013 (styczeń-październik) w refundowanych wskazaniach (rejestracyjnych i pozarejestracyjnych):

w populacji pacjentów poniżej 18 roku życia:

- oktreotyd zrefundowano dla 22 osób w wysokości ok 33,57 tys. PLN w 2012 r. i 14 chorych w wysokości ok. 16,45 tys. PLN w 2013 r.,
- lanreotydu nie zrefundowano dla żadnego pacjenta w 2012 r. i dla 2 osób w wysokości ok. 14,61 tys. PLN w 2013 r.;

w populacji ogólnej:

- oktreotyd zrefundowano u 987 osób w wysokości: ok. 9,77 mln PLN w 2012 r. i 1374 osób w wysokości ok. 15,01 mln PLN w 2013 r.,



- lanreotyd zrefundowano u 1996 osób w wysokości 18,01 mln PLN w 2012 r. i 1748 osób w wysokości ok. 15,32 mln PLN w 2013 r..

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych, w których analogi somatostatyny (5) lub sam oktreotyd (1) mogą być rozważone w leczeniu insulinoma, jednak terapia ta musi być dokładnie monitorowana, gdyż może pogarszać hipoglikemię. W 1 wytycznej praktyki klinicznej podkreślono, że analogi somatostatyny mogą być nieskuteczne u pacjentów nieposiadających receptorów somatostatynowych. W żadnej z wytycznych klinicznych nie odniesiono się do wieku pacjentów, u których mogą być stosowane.

15 organizacji wydających wytyczne kliniczne zaleca stosowanie analogów somatostatyny (14) lub samego oktreotydu (1) w kontrolowaniu objawów związanych z hipersekrecją w czynnych nowotworach neuroendokrynych, w tym także objawów związanych z przerzutami. W 3 wytycznych podkreślono podobną skuteczność oktreotydu i lanreotydu w tłumieniu objawów, w związku z czym mogą być dla siebie alternatywą.

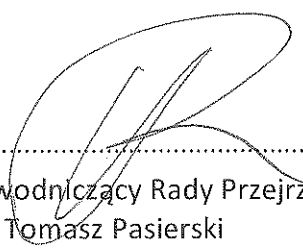
Odnaleziono także 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania oktreotydu m.in. w zespole rakowiaka w specjalistycznej opiece zdrowotnej (2) oraz oktreotydu (1) i lanreotydu (1) w insulinomie, gdy nie można przeprowadzić operacji lub wcześniejsze leczenie jest nieskuteczne. Dodatkowo zaznaczono, że terapia oktreotydem Lar i lanreotydem Autogel jest bezpieczna u młodzieży.

Doświadczenie ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających oktreotyd u dzieci jest ograniczone. W przypadku lanreotydu nie zaleca się stosowania preparatu u dzieci i młodzieży z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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



.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasiński

### **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-434-16/2013, Oktreotyd i lanreotyd: w leczeniu objawów hipersekrekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; w leczeniu guzów wydzielających insulinę u dzieci do 18 roku życia. 05.12.2013 r.

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

1. Nie dotyczy.