



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Lanreotidum i octreotidum  
we wskazaniu: hiperinsulinizm  
spowodowany inną przyczyną niż określona  
w ChPL oraz octreotidum we wskazaniu:  
objawy hipersekcji występujące w  
przebiegu nowotworów neuroendokrynnych  
innych niż określone w ChPL**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
dalszego finansowania ze środków publicznych  
leków zawierających daną substancję czynną  
we wskazaniach innych niż wymienione  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTMiT-OT-434-45/2015

Data ukończenia: 21 stycznia 2016 r.

## Wykaz skrótów

<b>6-MP</b>	6-merkaptopuryna
<b>ACTH</b>	hormon adrenokortykotropowy (kortykotropina)
<b>AHS</b>	<i>Alberta Health Services</i>
<b>AOTMiT, Agencja</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASCO</b>	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. Anatomic Therapeutic Chemical classification system)
<b>BTA</b>	<i>British Thyroid Association</i>
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHI</b>	Wrodzony hiperinsulinizm (ang. congenital hyperinsulinism)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
<b>EBRT</b>	(ang. radical external beam radiotherapy) radykalna radioterapia z pól zewnętrznych)
<b>EEG</b>	Elektroencefalografia
<b>ENETS</b>	European Neuroendocrine Tumor Society
<b>FDA</b>	U. S. Food and Drug Administration
<b>GEP</b>	Guzy żołądka, jelit i trzustki
<b>GEP-NET</b>	Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors)
<b>GFR</b>	współczynnik przesączania kłębuszkowego, wskaźnik filtracji kłębuszkowej
<b>GH</b>	Hormon wzrostu (ang. growth hormone)
<b>GLP-1</b>	Glukagonopodobny peptyd-1 (ang. Glucagon-like peptide-1)
<b>GnRH</b>	Gonadoliberyna (ang. gonadotropin-releasing hormone)
<b>HH</b>	Hipoglikemia hiperinsulinemiczna
<b>ICD10</b>	10 rewizja Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IGF-1</b>	insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (insulinopodobnego czynnika wzrostu 1)
<b>IGFBP</b>	Insulinopodobny czynnik wzrostu wiążący białko (ang. Insulin-like growth factor-binding protein)
<b>IGF-I</b>	Insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. Insulin-like growth factor 1)
<b>KATP</b>	kanały potasowe zależne od adenozyotrójfosforanu
<b>LH</b>	Hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone)
<b>m.c.</b>	masa ciała
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n.d.</b>	nie dotyczy
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NET</b>	nowotwory neuroendokrynne
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>OGTT</b>	Doustny test tolerancji glukozy (ang. glucose tolerance test)
<b>p.o.</b>	<i>per os</i> – doustnie

<b>PCOS</b>	Zespół policystycznych jajników (ang. polycystic ovary syndrome)
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PSGN</b>	Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized clinical trial)
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>SSTR</b>	Ludzkie receptory somatostatyny
<b>tabl.</b>	Tabletka
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TSH</b>	Hormon tyreotropowy
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)
<b>VIP</b>	wazoaktywny peptyd jelitowy
<b>WDS</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	10
<b>3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>12</b>
3.1. Interwencja oceniana .....	12
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	15
<b>4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....</b>	<b>15</b>
<b>5. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>17</b>
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	19
5.2. Bezpieczeństwo stosowania .....	21
<b>6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>23</b>
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	23
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	26
<b>7. Podsumowanie .....</b>	<b>26</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>29</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>30</b>
9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji.....	30
9.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych .....	30
9.3. Strategia wyszukiwania publikacji .....	30

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2015-12-29  
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancje czynną lanreotyd i oktreotyd we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną lanreotyd i oktreotyd, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotyd i oktreotyd refundowanych we wskazaniach zgodnych ze zleceniem – na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
<b>Lanreotyd</b>			
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	Ipsen Pharma
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	
<b>Oktreotyd</b>			
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	Novartis Poland Sp. z o.o.
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459513	
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do przedmiotowego zlecenia (pismo PLA.4600.512.2015.2.ISU), ocena w/w substancji czynnych odnosi się do:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
1.	Lanreotidum	roztwór do wstrzykiwań	• hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL;

2.	Octreotidum	roztwór do wstrzykiwań	<ul style="list-style-type: none"><li>• hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL;</li><li>• objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL</li></ul>
----	-------------	------------------------	---

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancję czynną *octreotidum i lanreotidum*, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Substancje czynne lanreotyd oraz oktreotyd były wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu zbliżonym do aktualnie analizowanego: hiperinsulinizm u dzieci do 18 r.ż., gdzie przyczyna hiperinsulinizmu nie została sprecyzowana. Wskazanie to stanowi część populacji docelowej dla aktualnie przeprowadzanej oceny dla populacji osób z rozpoznaniem hiperinsulinizmem spowodowanym inną przyczyną niż określoną w ChPL.

Z tego powodu oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiących integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-OT-434-15/2013 poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.
- W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja	informacji	dotyczących	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono
-------------	------------	-------------	--

oceny technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-15/2013.
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono bardziej aktualnych wytycznych klinicznych od opisanych w opracowaniu AOTM-OT-434-15 w części dotyczącej populacji pediatrycznej. Dla populacji dorosłych pacjentów z hiperinsulinizmem spowodowanym inną przyczyną niż określoną w ChPL. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4 niniejszego opracowania.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny, którego nie uwzględniono w opracowaniu AOTM-OT-434-15/2013. Nie odnaleziono dowodów naukowych opublikowanych po dacie ukończenia opracowania bazowego. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi nowymi dowodami naukowymi opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	W rozdziale 6. niniejszego opracowania. zaprezentowano dane uzyskane dla ocenianej interwencji od NFZ pismem z dnia 15.01.2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ.

Dodatkowo od podstaw przygotowano części dotyczące populacji pacjentów • dorosłych w ww. wskazaniu.

Z uwagi na fakt, że oktreotyd w podobnym problemie decyzyjnym (tj. w leczeniu objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych) był już wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-OT-434-16/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kontem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-16/2013.
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych klinicznych. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4 niniejszego opracowania.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 przeglądy. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi nowymi dowodami naukowymi opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Ze względu na brak danych dla ocenianej technologii medycznej w piśmie z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.



## 2.1. Problem zdrowotny

### Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Hiperinsulinizm jest stanem nadmiernego poziomu insuliny we krwi, czego skutkiem jest zbyt niski poziom glukozy, czyli hipoglikemia – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 zalicza hiperinsulinizm do kodu E16.1 Inne hipoglikemie – szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 2. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 – hiperinsulinizm.**

ICD-10	Nazwa
E16	Inne zaburzenia wydzielania wewnętrznego trzustki
<b>E16.1</b>	<b>Inne hipoglikemie</b> Czynnościowa hipoglikemia niehiperinsulinemiczna Hiperinsulinizm: BNO Hiperinsulinizm: czynnościowy Rozrost komórek beta wysp trzustkowych BNO Encefalopatia po śpiączce hipoglikemicznej
E16.2	Hipoglikemia, nieokreślony (ICD-10 WHO)

W przypadku otyłości zwiększenie masy tłuszczowej prowadzi do insulinooporności i hiperinsulinizmu ze wszystkimi konsekwencjami klinicznymi, w tym zwiększeniem łaknienia, co często prowadzi do wytworzenia i narastania mechanizmu błędnego koła otyłości – insulinooporności. Stopień insulinooporności jest proporcjonalny do wielkości adipocytów i wynika z hamowania metabolizmu glukozy przez nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych powstających w trzewnej tkance tłuszczowej (tzw. zjawisko lipotoksyczności). W rezultacie dochodzi do kompensacyjnego wzrostu wydzielania insuliny [Moczulski 2010].

U dorosłych, hiperinsulinizm może mieć źródło w nadmiernej sekrecji insuliny, np. przez guz trzustki – insulinomę, jak również może występować m.in. w przebiegu zespołu policystycznych jajników (Fulghesu 1995), marskości wątroby (Ottesen 2002) oraz wynikać z przedawkowania pochodnych sulfynylo mocznika (Boyle 1993).

Natomiast u dzieci we wczesnym dzieciństwie wrodzony hiperinsulinizm (CHI – ang. congenital hyperinsulinism, czyli PHHI – ang. persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy) jest najważniejszą przyczyną hipoglikemii. Wrodzony hiperinsulinizm obejmuje różne defekty genetyczne, manifestujące się klinicznie objawami spowodowanymi hipoglikemią, której towarzyszy nasiloną sekrecją insuliny [Kopieczna-Grzebieniak 2004].

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 tyrozynemii typu 1. Przejściowe formy HH są typowe dla ww przyczyn wtórnych, wrodzony hiperinsulinizm (CHI) jest zazwyczaj trwały [AOTM-OT-431-05/2013].

#### Epidemiologia

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). Znacznie częściej choroba ta pojawia się w populacjach z dużą częstością małżeństw w obrębie tej samej rodziny. Częstość CHI wynosi wówczas 1 przypadek na 2500 żywych urodzeń. Częstość zespołu Beckwith-Wiedemann wynosi 1:13 700 urodzeń [Kopieczna-Grzebieniak 2004]

#### Obraz kliniczny

Około 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 zwiótnienie, niechęć do przyjmowania 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). Zmiany ogniskowe w trzustce częściej lokalizują się w głowie trzustki i trzonie, ale mogą być obecne również w cieśni i ogonie trzustki. Postać ogniskowa ma łagodniejszy przebieg niż postać dyfuzyjna, w której komórki beta trzustki są hipertroficzne, posiadają duże hiperchromatyczne jądra, dużą powierzchnię cytoplazmy i wykazują dużą aktywność metaboliczną i sekrecyjną. CHI zarówno w postaci ogniskowej, jak i dyfuzyjnej może występować sporadycznie lub rodzinie. [Kopieczna-Grzebieniak 2004]

### Leczenie i cele leczenia

Jednym z przejawów heterogenności wrodzonego hiperinsulinizmu jest różna odpowiedź chorych z CHI na leczenie dietetyczne, farmakologiczne i chirurgiczne. W leczeniu zachowawczym CHI są stosowane:

- Wlewy dożylnie zawierające powyżej 10 mg glukozy/kg masy ciała/min., czasem 15-20 mg/kg masy ciała/min. w celu zapobieżenia uszkodzeniu mózgu. Zalecane jest utrzymanie stężenia glukozy powyżej 3,3 mM, czyli 59 mg/dl;

- Diazoksyd w ilości 5-20 mg/kg masy ciała/dobę doustnie w 2-3 podzielonych dawkach. Inni autorzy stosowali diazoksyd w ilości 2x8 mg/dzień w pierwszych tygodniach życia. Dawkę leku stopniowo zwiększano i w 6 roku życia podawano go 4x50 mg na dobę. Diazoksyd jest standardowym preparatem stosowanym w leczeniu hipoglikemii, hamującym sekrecję insuliny poprzez otwieranie kanałów KATP w komórkach beta trzustki i dlatego jest on często nieskuteczny u chorych z CHI z mutacjami powodującymi niesprawność tych kanałów. Wg Aynsley-Green, diazoksyd działa również hiperglikemizująco poprzez zwiększenie sekrecji adrenaliny oraz zwiększa glukoneogenezę. Jednym z objawów ubocznych podczas leczenia hipoglikemii diazoksydem jest obniżenie ciśnienia tętniczego. Preparat ten otwiera bowiem również kanały KATP (Kir6.2/SUR2B) w naczyniowych miocytach i jest stosowany jako lek hipotensyjny. Inne efekty uboczne obserwowane u chorych leczonych diazoksydem to: łamliwość włosów, hiperurykemia, rzadko leuko- i trombocytopenia. Ze względu na retencję płynów w wyniku terapii diazoksydem, zalecane jest jego stosowanie z chlorotiazidem w ilości 7-10 mg/kg masy ciała/dobę w dwóch podzielonych dawkach.

- Diazoksyd razem z innymi lekami hiperglikemizującymi, takimi jak: analogi somatostatyny (np.: Oktreotyd), antagoniści kanału wapniowego (np.: Nifedypina), glukagon, glikokortykosteroidy. Somatostatyna i jej analogi, działając aktywnie na kanały KATP w komórkach beta trzustki, hamują uwalnianie insuliny (29). Oktreotyd to długo działający analog somatostatyny. Kuracja dziecka z CHI Oktreotydem podawanym podskórnym w dawce 3-3,5 mikrogramów/kg masy ciała/dobę od 20 dnia życia powodowała redukcję stężenia insuliny, proinsuliny, peptydu C w osoczu i normalizację glikemii. Oktreotyd jest najczęściej stosowany dożylnie lub podskórnym w dawkach 5–20 mikrogramów/kg/dobę. Oktreotyd podawany razem z glukagonem (1 mikrogram/kg masy ciała/godzinę) jest stosowany w dawce 10 mikrogramów/kg masy ciała/dobę. U dziecka z CHI leczonego Oktreotydem opisano rozwój żółtaczki mechanicznej spowodowanej kamicią dróg żółciowych. Długoterminowe, intensywne leczenie chorych z CHI somatostatyną, która jest znanym czynnikiem apoptogennym, może powodować remisję objawów, co może być wynikiem destrukcji komórek beta. Według niektórych autorów somatostatyna i jej analogi nadają się jedynie do krótkoterminowej regulacji glikemii w leczeniu CHI, ponieważ przy długotrwałej terapii tymi preparatami następuje regulacja typu down receptora somatostatyny.

Spośród antagonistów kanału wapniowego, najczęściej w leczeniu CHI są stosowane długo uwalniane preparaty nifedypiny. Zalecane jest jej stosowanie w ilości 0,25-2,5 mg/kg masy ciała/dobę w trzech dawkach. Glukagon jest stosowany w ilości 1-10 mikrogramów/kg/godzinę we wlewie dożylnym (maksymalnie do 1 mg) lub 1 mg domięśniowo albo dożylnie. Glukagon musi być stosowany ostrożnie u chorych z CHI, ponieważ, po przejściowym zwiększeniu stężenia glukozy we krwi, może nasilić hipoglikemię na skutek stymulacji sekrecji insuliny. Do redukcji hiperinsulinizmu mogą być stosowane także antagoniści GLP-1 (ang. glucagon-like protein). Stosowanie glikokortykosteroidów u dzieci z CHI jest kontrowersyjne. Wykazano bowiem brak hiperglikemizującego działania kortyzolu u chorych z hiperinsulinemiczną hipoglikemią. Czasem u dzieci z CHI jest stosowany hydrokortyzon, zwłaszcza w czasie leczenia chirurgicznego lub u pacjentów leczonych somatostatyną, która może zmniejszać stężenie hormonów, między innymi kortyzolu.

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.

Skuteczność zabiegu ocenia się poprzez oznaczanie stężenia glukozy w osoczu, hemoglobiny glikowanej we krwi i doustny test obciążenia glukozą. U niektórych chorych pomimo subtotalnej pankreatektomii utrzymuje się hipoglikemia, która może być przyczyną podjęcia decyzji o przeprowadzeniu całkowitej resekcji trzustki. Hipoglikemia może się pojawić dopiero po kilku tygodniach lub miesiącach po subtotalnej pankreatektomii, na skutek regeneracji pozostawionej resztki narządu.

Nie wymaga korekcji stężenie amoniaku we krwi u chorych z zespołem HI/HA. Preparaty obniżające stężenie amoniaku we krwi, stosowane w różnych hiperamonemiach, takie jak: benzoesan sodu, arginina, cytrulina, neomycyna są nieskuteczne u chorych z CHI, podobnie jak ograniczenie podaży białka w diecie. Zastosowanie karbamoiloglutaminianu (w dawce 4x500 mg/dzień) powodowało niewielkie obniżenie stężenia amoniaku we krwi, co nie miało wpływu na przebieg choroby [Kopieczna-Grzebieniak 2004].

### **Przebieg naturalny i rokowanie**

Przebieg CHI jest łagodniejszy u niemowląt niż u noworodków, które gorzej tolerują hipoglikemię. CHI predysponuje do nietolerancji glukozy i cukrzycy z niedoboru insuliny, która może być następstwem apoptozy komórek beta trzustki, na skutek stałego wzrostu stężenia w nich wapnia. Terapia Diazoksydem opóźnia apoptozę i progresję cukrzycy u chorych z CHI, poprzez hiperpolaryzację komórek beta i ograniczenie wejścia wapnia do komórek beta. Znana jest mutacja genu SUR1, powodująca CHI we wczesnym dzieciństwie, dziedziczona dominująco, która predysponuje do rozwoju cukrzycy, w tym również cukrzycy u kobiet w ciąży. Ta substytucyjna mutacja w genie SUR1 (E1506K) jest odpowiedzialna za nowy podtyp cukrzycy dziedziczonej autosomalnie, dominująco. Również u chorych z CHI po rozległej pankreatektomii, oprócz niewydolności egzokrynnej trzustki, występuje znaczne ryzyko rozwoju nietolerancji glukozy i cukrzycy. Rokowanie jest lepsze po pankreatektomii u chorych z ogniskową postacią CHI (całkowita poprawa u 82% dzieci) w porównaniu z postacią dyfuzyjną (całkowita poprawa u 33% dzieci). Spośród 30 dzieci ze zmianami dyfuzyjnymi w trzustce po prawie całkowitej pankreatektomii - 13 miało hipoglikemię, 8 – cukrzycę typu 1, 7 – hiperglikemię i tylko 2 dzieci miało prawidłowe stężenie glukozy w osoczu w pierwszym roku po zabiegu. U 19 spośród 22 dzieci ze zmianami ogniskowymi poddanych częściowej pankreatektomii wszystkie parametry gospodarki węglowodanowej były prawidłowe w pierwszym roku po zabiegu. Wczesne rozpoznanie przyczyny hipoglikemii, określenie histologicznej zmiany w trzustce (dyfuzyjnej lub ogniskowej) i niedopuszczenie do hipoglikemicznego uszkodzenia układu nerwowego są bardzo ważne dla chorych z CHI. U 25-50% chorych z CHI rozwój jest opóźniony. Mimo postępu, jaki nastąpił w ciągu ostatnich lat w pracach nad ustaleniem patogenezы tej choroby, badania genetyczne pozwalają ustalić jej przyczynę jedynie u około połowy chorych z CHI [Kopieczna-Grzebieniak 2004].

### **Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL**

Patrz raport nr AOTM-OT-434-16/2013.

W powyższym opracowaniu oceniono, m.in. *octreotidum* w szerszym wskazaniu (w leczeniu objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych) niż to oceniane aktualnie (objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL).

Zgodnie z ChPL Sandostatin Lar (*octreotidum*) lek ten stosuje się w leczeniu objawów u pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi (NET) hormonalnie czynnymi żołądka, jelit i trzustki, np. rakowiakami z cechami zespołu rakowiaka oraz zaawansowanymi guzami wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne niezajdujące się w środkowej części prajelita. W ChPL Sandostatin (*octreotidum*) w ramach leczenia objawowego NET wymieniono hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki, takie jak rakowiaki z cechami zespołu rakowiaka. Tym samym z oceny wyłączono NET układu pokarmowego, w tym guzy zaawansowane wywodzące się ze środkowej części prajelita (*midgut*), czyli dotyczące jelita cienkiego z wyrostkiem robaczkowym oraz części jelita grubego (okrężnica wstępująca, okrężnica poprzeczna (dystalne 2/3)). Nie uwzględniono także nowotworów nieczynnych hormonalnie, w których przebiegu nie obserwuje się objawów hipersekcji hormonów [ENETS 2012].

## **3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne**

### **3.1. Interwencja oceniana**

Patrz raport nr AOTM-OT-434-16/2013.

#### **Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości**

Tabela 3. Stanowiska Rady Przejrzystości w ocenianych wskazaniach refundacyjnych

Substancja czynna, postać	Zakres wskazań pozarejestrowanych (obecnym zleceniu)	2013		
		Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu		
		Nr i data opinii	Treść (meritum) opinii	uzasadnienie opinii
Octreotidum (roztwór do wstrzykiwań)	hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL	339/2013, 09.12.2013	Rada Przejrzystości opiniuje <b>pozytywnie dalsze finansowanie</b> produktów leczniczych zawierających substancję czynną oktreatydy w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia. Rada Przejrzystości opiniuje <b>negatywnie dalsze finansowanie</b> produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotydu w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia.	Dowody naukowe i praktyka kliniczna wskazują, że Oktreatydy jest skutecznym lekiem w hipoglikemii u dzieci do 18 roku życia. Brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lanreotydu u dzieci do 18 roku życia.
		340/2013, 09.12.2013	Rada Przejrzystości opiniuje <b>pozytywnie dalsze finansowanie</b> produktów leczniczych zawierających substancje czynne: oktreatydy, lanreotydu w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych. Rada Przejrzystości opiniuje <b>pozytywnie dalsze finansowanie</b> produktów leczniczych zawierających substancję czynną: oktreatydy 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 <b>negatywnie dalsze finansowanie</b> produktów leczniczych zawierających substancję czynną: lanreotydu w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: leczenie guzów wydzielających insulinę u dzieci do 18 roku życia.	Dowody naukowe i praktyka kliniczna wskazują, że Oktreatydy i Lanreotyd skutecznie leczą objawy hipersekcji w przebiegu nowotworów neuroendokrynych. Wskazują również na przydatność Oktreatydy 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.
		412/2013, 30.12.2013	Rada Przejrzystości opiniuje <b>pozytywnie dalsze finansowanie</b> produktów leczniczych zawierających substancję czynną oktreatydy w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL.	Dowody naukowe i praktyka kliniczna wskazują, że oktreatydy jest skutecznym lekiem w hipoglikemii u dzieci do 18 roku życia.
Lanreotidum (roztwór do wstrzykiwań)	hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL	403/2013, 30.12.2013	Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne finansowanie</b> produktów leczniczych zawierających substancję czynną: lanreotidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	Działanie lanreotydu jest udowodnione. Wg ChPL lanreotyd przeznaczony jest do leczenia objawów akromegalii i guzów neuroendokrynych. Lek jest skuteczny we wskazaniu: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL. Trudna jest interpretacja, czy jest to stosowanie poza wskazaniami,



				gdyż w zasadzie jedyną nowotworową przyczyną hiperinsulinizmu jest insulinoma, czyli guz endokryny z komórek beta trzustki, co w zasadzie pokrywa się ze wskazaniami z ChPL.
--	--	--	--	--

### Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinię eksperta klinicznego, do którego wystąpiła Agencja, podczas przygotowywania niniejszego opracowania.

**Tabela 4. Opinia eksperta klinicznego ws dalszego finansowania ze środków publicznych ocenianych technologii lekowych**

Główne zagadnienia	Octreotidum we wskazaniach: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL.	Lanreotidum we wskazaniach: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL
stanowisko własne odnośnie dalszego finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii	„Wobec udowodnionych faktów iż stosowanie leku przedłuża życie chorych, że poprawia jego jakość zmniejszając objawy hipersekcji czy też, że umożliwia bezpieczne przeprowadzenie operacji guza, finansowania lego leczenia ze środków publicznych jest dla mnie całkowicie uzasadnione.”	„Należy ściśle określić jakie stany patologiczne obejmuje to wskazanie. Jednakże w przypadku guzów wydzielających insulinę finansowanie leczenia ze środków publicznych jest dla mnie w pełni uzasadnione, z uwagi na hamowanie sekrecji hormonu oraz progresji choroby.”
kluczowe przyczyny dla dalszego finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii	„W ChPL substancji octreotidum zawarte jest wskazanie do stosowania leku w guzach neuroendokrynych, w tym insulinoma. Trudno zatem zrozumieć określenie „hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL”. Oktreotyd jest analogiem somatostatyny hamującym patologiczne uwalnianie hormonu wzrostu (GH) u chorych z akromegalią oraz wielu innych hormonów wydzielanych przez guzy neuroendokryne (serotoniny, gastryny, VIP, glukagonu, GFR, insuliny itd.). Wykazuje również działanie antyproliferacyjne, hamujące progresję nowotworu. W związku z tym jest stosowany do łagodzenia objawów związanych z produkcją hormonów przez guz, do przygotowania do bezpiecznego przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, a u chorych z niepowodzeniem leczenia operacyjnego bądź brakiem możliwości jego przeprowadzenia, pozwala na skuteczne leczenie objawów, przy jednoczesnym hamowaniu progresji choroby z uwagi na podkreślone już antyproliferacyjne działanie leku. W związku z tym efektem antyproliferacyjnym towarzyszącym hamowaniu patologicznej sekrecji hormonów, zastosowanie leku jest wskazane także u chorych z guzami neuroendokrynymi wydzielającymi hormony inne niż określone w ChPL, a także w przypadku chorych z guzami niewykazującymi jawnej klinicznie czynności hormonalnej. W tych wszystkich wskazaniach lek powinien być finansowany ze środków publicznych.”	„W ChPL substancji lanreotidum zawarte jest wskazanie do stosowania leku w leczeniu objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych. Z oczywistych względów wydaje się, że tak sformułowane wskazanie obejmuje również guzy typu insulinoma. Trudno zatem zrozumieć określenie „hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL”. Lek jest skuteczny w leczeniu guzów neuroendokrynych (podobnie jak octreotidum nie tylko hamuje hipersekcję ale działa antyproliferacyjnie) i powinien być finansowany ze środków publicznych.”
kluczowe przyczyny dla niefinansowania ze środków publicznych ocenianej technologii	„Nie znam takich przyczyn”	„należy ściśle określić co obejmuje to wskazanie.”
skuteczność kliniczna i praktyczna ocenianej technologii	„Lek jest skuteczny w terapii guzów neuroendokrynych, a jego działanie hamujące sekrecję hormonów znane jest od dawna i opisane we wszystkich podręcznikach poruszających to zagadnienie. Niedawno udowodnione działanie antyproliferacyjne również jest opisywane w aktualnych podręcznikach, jak również w aktualnych zaleceniach Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, dotyczących postępowania w guzach neuroendokrynych.” <sup>1</sup>	Jak obok „po wyjaśnieniu wątpliwości co dokładnie obejmuje to wskazanie”.

<sup>1</sup> Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Handkiewicz-Junak D i wsp. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynol Pol. 2013;64(6):418-43.

bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii	„Lek jest zwykle dobrze tolerowany, działania niepożądane występują rzadko. Początkowo w trakcie leczenia może wystąpić dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia lub stolce tłuszczowe. Objawy te zwykle ustępują samoistnie w ciągu kilka tygodni, ewentualnie wymagają zastosowania preparatów zawierających enzymy trzustkowe. Pozostałe możliwe skutki uboczne obejmują upośledzenie tolerancji glukozy i kamicę żółciową. Lek nie powinien być stosowany jako leczenie z wyboru guzów typu insulinoma (może nawet nasilać hipoglikemię), natomiast znajduje zastosowanie w leczeniu złośliwych insulinoma, w przypadku których pozwala zahamować objawy i osiągnąć stabilizację choroby.” <sup>1</sup>	Wskazano jak obok
relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii	„Korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.” <sup>1</sup>	Wskazano jak obok
alternatywna technologia medyczna	„Trudno uznać inne metody leczenia (chirurgiczne, radioizotopowe, chemioterapię) za technologię alternatywną. Są to raczej kolejne etapy, czy też uzupełniające się technologie. Za alternatywne można byłoby uznać jedynie zastosowanie interferonu alfa, którego profil bezpieczeństwa jest jednak gorszy. Ponadto działanie IFN alfa jest opóźnione w czasie więc lek nie nadaje się do leczenia stanów nagłych, takich jak przełom rakowiakowy. W przypadkach insulinoma jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu stosuje się diazoksyd. W przypadku jego nieskuteczności lub w złośliwych insulinoma trudno znaleźć alternatywę dla analogu somatostatyny.” <sup>1</sup>	„W przypadkach insulinoma jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu stosuje się diazoksyd. W przypadku jego nieskuteczności lub w złośliwych insulinoma trudno znaleźć alternatywę dla analogu somatostatyny.” <sup>1</sup>

### 3.2. Alternatywne technologie medyczne

#### **Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL**

Zarówno w odniesieniu do lanreotydu jak i oktreotydu nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia jednostek chorobowych określonych zleceniem MZ, w związku z czym brak jest wystarczających informacji, by jednoznacznie zdefiniować alternatywne technologie medyczne dla przedmiotowych interwencji. Na podstawie opinii eksperta klinicznego, prof. Lewińskiego (hiperinsulinemia wynikająca z guzów typu insulinoma), a także na podstawie danych literaturowych (patrz – Rozdz. 2.1.) można stwierdzić, że najodpowiedniejszą substancją alternatywną dla wnioskowanych technologii jest diazoksyd, a „w przypadku jego nieskuteczności lub w złośliwych insulinoma trudno znaleźć alternatywę dla analogu somatostatyny” (przytoczona opinia dotyczy zarówno lanreotydu jak i oktreotydu).

Zgodnie z aktualnym na dzień ukończenia Obwieszczeniem MZ, diazoksyd nie znajduje się na wykazie leków refundowanych.

#### **Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL**

Aktualnie na liście leków refundowanych, m.in we wskazaniu: leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych znajduje się: *lanreotidum* [obwieszczenie MZ 2016]. Warto zwrócić uwagę, że ma on szersze wskazania rejestracyjne niż *octreotidum*.

Wytyczne kliniczne odnoszą się generalnie do analogów somatostatyny lub obok ocenianej substancji czynnej wymieniają *lanreotidum*. Obecnie na polskim rynku, oprócz ww. analogów somatostatyny, dostępny jest także *pasireotidum* [obwieszczenie URPL 2015].

## 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

#### **Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL**

W celu wyszukania rekomendacji klinicznych dotyczących ocenianych technologii medycznych przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- Guidelines International Network,
- National Institute for Health and Clinical Excellence,

- National Health and Medical Research Council,
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre,
- National Guideline Clearinghouse,
- New Zealand Guidelines Group,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
- TRIP Database,
- Agency for Healthcare Research and Quality,

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie poprzez wyszukiwarkę internetową Google z wykorzystaniem słów kluczowych odpowiednich dla hiperinsulinizmu oraz wytycznych i rekomendacji: guide, guidelines, recommendations, a także przeszukano strony odpowiednich towarzystw naukowych.

Dla części przedmiotowego wskazania objętego zleceniem MZ: hiperinsulinizm u dzieci poniżej 18 r.ż. nie odnaleziono bardziej aktualnych wytycznych klinicznych od tych omówionych w opracowaniu nr AOTM-434-15/2013, aktualne pozostają więc wytyczne omówione podczas poprzedniej oceny. Dla stosowania oktreotydu i lanreotydu wśród dorosłych pacjentów z hiperinsulinizmem spowodowanym inną przyczyną niż określona w ChPL nie odnaleziono adekwatnych wytycznych praktyki klinicznej.

### **Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL**

W dniu 13 stycznia 2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące wytycznych klinicznych dotyczących postępowania leczniczego u pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi innymi niż w ChPL.

W tym celu wykonano aktualizację wyszukiwania (stron organizacji oraz baz danych: Embase, PubMed, Trip DataBase), opisanych w opracowaniu AOTM-OT-434-16/2013.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 aktualizacji wytycznych, które przedstawiono poniżej.

**Tabela 5. Zalecenia dotyczące leczenia objawowego nowotworów neuroendokrynych innych niż w ChPL**

Organizacja, rok (przedmiot wytycznych)	Zalecenia kliniczne
<p><b>NCCN 2016</b> (płuc)</p> <p><b>NCCN 2015</b> (NET, tarczycy)</p>	<p><u>Nowotwory neuroendokryne płuc</u> W NET niskiego stopnia (typowe rakowiaki) lub pośredniego stopnia (atypowe rakowiaki) należy rozważyć <i>octreotidum</i> lub <i>lanreotidum</i>, jeżeli oktreoskan jest pozytywny lub są objawy zespołu rakowiaka.</p> <p><u>Nowotwory neuroendokryne układu pokarmowo-jelitowego, płuc i grasicy (rakowiaki)</u> W leczeniu miejscowej nieresekcyjnej choroby i/lub z dalekimi przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezobjawowy, mały zakres guza: obserwacja markerów i skan co 3-12 miesięcy lub <i>octreotidum</i> lub <i>lanreotidum</i>,</li> <li>• klinicznie istotny zakres guza: <i>octreotidum</i> lub <i>lanreotidum</i>,</li> <li>• rakowiak: <i>octreotidum</i> lub <i>lanreotidum</i>, echokardiogram,</li> <li>• klinicznie istotna progresja choroby: <i>octreotidum</i> lub <i>lanreotidum</i>, jeżeli nie jest już otrzymywany i rozważenie terapii miejscowej wątroby (embolizacja, chemoembolizacja, radioembolizacja (kategoria 2B) lub rozważenie operacji cytotoredukcyjnej/terapii ablacyjnej (kategoria 2B) lub rozważenie ewerolimusu (kategoria 3) lub interferonu alfa-2b (kategoria 3) lub chemioterapii cytotoksycznej (kategoria 3), jeżeli nie ma dostępnych innych opcji.</li> </ul> <p><u>Nowotwór nadnercza</u> W leczeniu hiperkortyzolemii zaleca się podawania leków adrenostatycznych, w tym ketokonazolu i/lub mitotanu. W leczeniu zespołu Cushinga mogą być również rozważone: <i>octreotidum</i> lub <i>lanreotidum</i>, jeżeli guz dał pozytywny wynik w scyntygrafii receptorów somatostatynowych, chociaż takie postępowanie może być mniej skuteczne w kontroli ektopowej sekrecji ACTH niż to ma miejsce w innych kontekstach.</p> <p><u>Nowotwory niskozróżnicowane (wysokiego stopnia)/rak o brzmi- lub drobnokomórkowy inny niż płuc</u> Terapia <i>octreotidum</i> lub <i>lanreotidum</i> może być rozważona w kontroli objawów w rzadkich przypadkach nowotworów słabozróżnicowanych wydzielających hormony, nieoperacyjnych lub z przerzutami, gdy scyntygrafia receptorów somatostatynowych jest pozytywna.</p> <p><u>Rak rdzeniasty tarczycy</u> Analogi somatostatyn mogą być stosowane do kontroli objawów w zaawansowanej chorobie.</p> <p><i>Wszystkie zalecenia są kategorii 2A, chyba że powyżej wskazano inaczej. Kategoria 2A: na podstawie dowodów naukowych niskiego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa. Kategoria 2B: na podstawie dowodów naukowych niskiego poziomu, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa. Kategoria 3: na podstawie dowodów naukowych jakiegokolwiek poziomu, istnieje w większości niezgoda NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p>

<b>AHS 2015</b> (NET)	<u>Rak rdzeniasty tarczycy</u> Octreotidum jest zalecany do leczenia objawów (np. biegunki) u pacjentów z podwyższonym poziomem kalcytoniny.
<b>ENETS 2015</b> (płuc) <b>ENETS 2012</b> (jelito grube)	<u>Nowotwory neuroendokrynne płuc</u> Analogi somatostatyny są „złotym standardem” w kontrolowaniu objawów. Stosuje się je w I linii leczenia m.in.: rakowiaka (poziom dowodów 3, stopień rekomendacji B). Mogą być także rozważone jako I linia leczenia systemowego antyproliferacyjnego u pacjentów z zaawansowanym nieresekcyjnym rakowiakiem płuc z dobrym rokowanie i powolną progresją wykazaną w pozytywnej scyntygrafii receptorów somatostatynowych (poziom dowodów 3, stopień rekomendacji B). <u>Nowotwory neuroendokrynne jelita grubego</u> Zespół rakowiaka jest rzadki u pacjentów z NET jelita grubego. Jak w NET jelita cienkiego z przerzutami, analogi somatostatyny skutecznie poprawiają objawy u pacjentów z zespołem rakowiaka (minimalny konsensus). <i>W wytycznych zdefiniowano poziom dowodów wg Oxford Centere for Evidence-Based Medicine's Levels of Evidence a stopień rekomendacji wg zmodyfikowanej Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation Working Group 2007</i>
<b>BTA 2014</b> (tarczyca)	<u>Rak rdzeniasty tarczycy</u> Objawy żołądkowo-jelitowe dobrze reagują na leczenie objawowe (takie jak loperamid i/lub fosforan kodeiny). Terapie medyczne powinny się koncentrować na kontroli symptomów (4,D). Analogi somatostatyny mogą być alternatywą, która może zmniejszać uwalnianie przez guza peptydów (4,D). Dalekie przerzuty z objawami mogą odpowiadać na operację, EBRT, termoablację i chemoembolizację (4, D). Pacjenci z przerzutami do kości mogą odnieść korzyść z bifosfonianów lub denosumabu (4, D). <i>Poziom dowodów 4: opinia eksperta, Stopień rekomendacji D: dowody z poziomu 3 (badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków) lub 4 (opinia eksperta) lub ekstrapolowane dowody z badań stopnia 2+ (dobrze przeprowadzona kontrola przypadku lub badania kohortowe z niskim ryzykiem zakłucia lub błędów i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy).</i>
<b>PSGN 2013</b> (jelito grube)	<u>Nowotwory neuroendokrynne jelita grubego</u> W przypadku rozproszonego procesu nowotworowego z objawami spowodowanymi nadmierną sekrecją serotoniny, stosowanie analogów somatostatyny jest leczeniem z wyboru (poziom dowodów 1). <i>W wytycznej zdefiniowano poziom dowodów wg Oxford Centere for Evidence-Based Medicine's Levels of Evidence 2011</i>

## 5. Wskazanie dowodów naukowych

### Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL

Dla lanreotydu oraz oktreotydu we wskazaniu: hiperinsulinizm inny niż określony w ChPL przeprowadzono przegląd o cechach przeglądu systematycznego w jednej bazie informacji medycznej: the Cochrane Library, który przeprowadzono w oparciu o zaprojektowaną iteracyjnie strategię wyszukiwania. Do budowy strategii wykorzystano połączone odpowiednimi operatorami logicznymi słowa kluczowe i desktyptory oparte o predefiniowany, przedstawiony poniżej schemat PICOS:

- populacja – pacjenci cierpiący na hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL Somatuline Autogel i Sandostatine oraz Sandostatine LAR
- interwencja – lanreotyd lub oktreotyd w postaci roztworu do wstrzykiwań
- komparator – nie zawężono
- wynik – nie zawężono
- typ badania – nie zawężono.

Zaimplementowaną do bazy strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 8 niniejszego opracowania. W strategii nie zastosowano ograniczeń czasowych dla wyników wyszukiwania. Do przeglądu włączano publikacje w języku polskim i angielskim. Ze względu na ograniczenia czasowe zdecydowano, że do przeglądu zostaną włączone dowody o najwyższym poziomie wiarygodności spośród wszystkich odnalezionych.

W wyniku zaimplementowania opracowanej strategii wyszukiwania odnaleziono 17 abstraktów, z czego na podstawie przeglądu tytułów i abstraktów do dalszej analizy włączono 5 publikacji. Na podstawie analizy pełnych tekstów stwierdzono, że wszystkie z nich spełniają kryteria włączenia do przeglądu. W każdym etapie selekcji dowodów naukowych brało udział dwóch analityków. Wśród nich nie zidentyfikowano dokumentów traktujących o zastosowaniu lanreotydu w populacji docelowej – wszystkie z włączonych publikacji dotyczyły terapii oktreotydem.

Jak wcześniej sygnalizowano, w 2013 roku substancje czynne lanreotyd oraz oktreotyd były przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia. Wskazanie to stanowi



część aktualnie rozpatrywanego problemu zdrowotnego, dlatego przyjęto, że wyniki opracowania nr AOTM-OT-434-15/2013 stanowią integralną część niniejszego opracowania.

**Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL**

W dniu 18 stycznia 2016 r. zaktualizowano wyszukiwanie, przeprowadzone w raporcie AOTM-OT-434-16/2013. Zaktualizowaną strategię wyszukiwania zaimplementowano jedynie w jednej bazie medycznej PubMed.

Selekcję badań wykonała 1 osoba – dwuetapowo, najpierw po tytułach i abstraktach, a następnie – pełnych tekstach publikacji. Kryteria włączenia badań do analizy, były takie same jak w pierwotnym raporcie, z wyjątkiem populacji, którą określono zgodnie z aktualnym zleceniem MZ (objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL).

**W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono dwa przeglądy systematyczne.**

## 5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

### Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL

#### Wyniki przeglądu przeprowadzonego przez Agencję

Tabela 6 Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną oktreotydu we wnioskowanym wskazaniu

Przegląd systematyczny	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
<p><b>Murphy 2008</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> CADTH</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności klinicznej oktreotydu w leczeniu pediatrycznego idiopatycznego (lub uporczywego) hiperinsulinizmu.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa.</p> <p><b>Wyszukiwanie:</b> do lutego 2008: MEDLINE, MEDLINE In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations, EMBASE and BIOSIS Previews (wszystkie powyższe przez Ovid); Cochrane Library. Szarej literatury szukano w Google, innych narzędziach do wyszukiwania oraz wśród doniesień konferencyjnych. Bibliografie odnalezionych publikacji. Kontakt z wybranymi ekspertami i agencjami. Kontakt z producentem (Novartis).</p>	<p><b>Populacja:</b> pediatryczny idiopatyczny (lub uporczywy) hiperinsulinizm.</p> <p><b>Interwencja:</b> oktreotyd długodziałający (podanie domięśniowe depot) lub krótkodziałający (podanie dożylnie lub podskórne).</p> <p><b>Komparator:</b> placebo lub oktreotyd (w przypadku badań porównujących oktreotyd długo- i krótkodziałający).</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> przeżycie, uniknięcie komplikacji choroby, poziom glukozy we krwi, pankreatomia, redukcja krótko- i długoterminowych komplikacji chirurgicznych, jakość życia, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane.</p> <p><b>Metodyka badań:</b> przeglądy systematyczne (w tym raporty HTA), metaanalizy, badania RCT i nRCT z grupą kontrolną.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.</p> <p><b>Wyniki:</b> nie dotyczy.</p>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jeden przegląd systematyczny dotyczący zastosowania oktreotydu wśród populacji pediatrycznej z idiopatycznym lub uporczywym hiperinsulinizmem, który nie został włączony do opracowania bazowego z 2013 roku (AOTM-OT-434-15/2013). W ramach ww. opisanego przeglądu systematycznego autorzy podają, że nie zidentyfikowano dowodów naukowych spełniających predefiniowane kryteria włączenia, a zatem publikacja nie dostarcza informacji o zastosowaniu oktreotydu w populacji dziecięcej z hiperinsulinizmem, co prawdopodobnie było przyczyną wykluczenia przeglądu z poprzedniego opracowania.

Należy zaznaczyć, że w zestawieniu z populacją określoną zleceniem MZ populacja dziecięca jest subpopulacją, dlatego zdecydowano się na przedstawienie dodatkowych czterech odnalezionych badań o niższym poziomie wiarygodności, które dotyczą leczenia pozostałej części populacji docelowej, tj. pacjentów dorosłych z hiperinsulinizmem spowodowanym inną przyczyną niż określona w ChPL z wykorzystaniem substancji czynnej oktreotydu.

Charakterystykę badań wraz z ich wynikami zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do niniejszego opracowania oraz ich najważniejsze wyniki.

Metodyka	Populacja	Interwencje	Najważniejsze wyniki
<b>Gambineri 2005</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo (pojedyncze zaślepienie);</li> <li>Czas trwania: 7 mies. (w tym okres leczenia: 6 mies.)</li> </ul>	<p>20 kobiet z nadwagą lub otyłością oraz zdiagnozowanym zespołem policystycznych jajników (PCOS);</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przez pierwszy mies. obserwacji dieta hipokaloryczna (1200-1420 kcal/dzień, 15% całkowitego białka, 30% tłuszczu i 55% węglowodanów);</li> <li><b>Oktreotyd</b> (10 mg) vs <b>PLC</b> (roztwór soli) - 1 zastrzyk na każde 28 dni, przez 6 miesięcy;</li> </ul>	<p>Oktreotyd nie miał przewagi w redukcji tkanki tłuszczowej i poprawie rozkładu tłuszczu nad placebo. Odwrotnie, oktreotyd generował wyższy spadek poziomu insuliny na czczo oraz większy wzrost IGFBP-2 i IGFBP-3. Oktreotyd w porównaniu z PLC przyczynił się do większej poprawy objawów hirsutyzmu. Co więcej, zaobserwowano tendencję do większej redukcji testosteronu oraz androstenodionu u kobiet leczonych oktreotydem-LAR w porównaniu z grupą placebo. Pod koniec badania u wszystkich kobiet leczonych oktreotydem stwierdzono owulację (1 osoba w grupie PLC - 1)</p>

Ottesen 2002			
Otwarte badanie kliniczne kontrolowane placebo	25 pacjentów (9 bez marskości wątroby, 8 z marskością wątroby wyrównaną i 8 z marskością wątroby niewyrównaną) kontrolowani grupą 19 pacjentów otrzymujących PLC na czczo	<b>Oktreotyd</b> (bolus 0,75 µg/kg przez 12 h) vs <b>PLC</b>	Oktreotyd IS zmniejszył stężenie całkowitego IGF-I u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i wolnego IGF-I w grupie niewyrównanej marskości wątroby. Oporność na insulinę była znacznie zmniejszona u zdrowych osobników, podczas gdy u pacjentów z marskością wątroby obniżenie oporności na insulinę nie osiągnęło IS. U osób zdrowych, oktreotyd IS (trzykrotnie) zwiększył pole pod krzywą dla IGFBP-1 oraz IS zmniejszył IGFBP-3, lecz efekty te zostały złagodzone u pacjentów z marskością wątroby. Podobnie, redukcja insuliny i peptydu C została złagodzona u pacjentów z marskością wątroby, podczas gdy istotne zmniejszenie GH wykazano we wszystkich grupach.
Fulghesu 1995			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kontrolowane badanie kliniczne</li> <li>Czas trwania: 6 tyg.</li> </ul>	20 normoglikemicznych kobiet z PCOD, w wieku 19-30 lat we wczesnej fazie pęcherzykowej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na podstawie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT) kobiety podzielono na grupę hiperinsulinomią i normoinsulinemią;</li> <li><b>Oktreotyd</b> podawany podskórnie przez 6 tygodni</li> </ul>	Podane oktreotydu nie wpłynęło na poziomy glikemiczne w obu grupach. Oktreotyd istotnie zmniejszył nadmierną odpowiedź na bodziec GnRH, jak również poziomy krążących A i T stymulujący poziom insuliny i LH, wyłącznie w grupie hiperinsulinemicznej.
Boyla 1993			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Otwarte badanie kliniczne porównawcze</li> <li>Czas trwania: 17h (w tym 4 h follow-up)</li> </ul>	8 zdrowych ochotników w wieku 20-38 lat (6 mężczyzn i 2 kobiety) z indukowaną przez glipizyd hipoglikemią	<ul style="list-style-type: none"> <li>8 zdrowych osób otrzymało trzykrotnie glipizyd w dawce 1,45 mg/kg) w celu wywołania hipoglikemii.</li> <li>Wstępnie osoby były leczone 50% dekstrozą, a następnie zastosowano wlew z <b>dekstrozy</b> vs <b>oktreotyd</b> dożylnie (30 ng/kg/min) vs <b>diazoksyd</b> dożylnie (300mg)</li> </ul>	Stężenie insuliny było 4-5 razy większe po zastosowaniu samej dekstrozy lub w skojarzeniu z diazoksydem niż po podaniu oktreotydu. Zapotrzebowanie na dekstrozę podczas stosowania diazoksydu lub dekstrozy nie różniło się, lecz było w obydwu przypadkach większe niż te podczas leczenia oktreotydem. Wszystkie terapie przerwano po 13 godzinach. Poziomy glukozy pozostały powyżej 3,6 mmol/l u 6/8 pacjentów otrzymujących oktreotyd przez pozostałe 4 godziny. Poziom glukozy spadł poniżej 3,6 mmol/l w przeciągu 1,5 h po przerwaniu podawania zarówno dekstrozy jak i diazoksydu u każdego pacjenta. Oktreotyd zmniejszył, a u 4/8 pacjentów całkowicie wyeliminował, zapotrzebowanie na egzogenną glukozę po znacznym przedawkowaniu glipizydu.

### Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL

Tabela 8. Zalecenia dotyczące leczenia objawowego nowotworów neuroendokrynych innych niż w ChPL

Przeglądy systematyczne	Metodyka	Wyniki i wnioski
<b>Wolin 2015</b> Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals Corporation	<b>Cel:</b> edukacja onkologów na temat najbardziej aktualnych opcji i danych potwierdzające leczenie dwóch rzadkich nowotworów płuc typowego i nietypowego rakowiaka. <b>Przeszukane bazy:</b> PubMed (2010-2015), clinicalTrials.com, kongresy skupione na onkologii, takie jak: ASCO (2012-2014), referencje. <b>Słowa kluczowe:</b> guzy neuroendokryne, NET płuca, nowotwór drobnokomórkowy płuca, nowotwór neuroendokryny wielkokomórkowy, typowy	<b>Wyniki:</b> Analogi somatostatyny są podporą leczenia zespołu rakowiaka, kontrolując objawy poprzez nadmierną produkcję hormonów ( <i>NANETS 2010, Pavel 2013</i> ). <i>Octreotidum</i> długodziałający, powtarzalny dostarcza dobrej kontroli 40-90% u pacjentów, chociaż okazjonalnie wymagano stosowania <i>octreotidum</i> krótkodziałającego ( <i>Ruszniewski 2004, Rubin 1999, Oberg 1991</i> ). Chociaż oktreotyd jest głównie stosowany w leczeniu objawów zespołu rakowiaka, może mieć również działanie antyproliferacyjne (Rinke 2009). <b>Wnioski:</b> Kilka opcji leczenia jest dostępnych do stosowania u pacjentów z NET płuca, które nie mogą być całkowicie wycięte. Kilka obiecujących terapii systemowych pojawiło się w leczeniu NET, w tym m.in. analogi somatostatyny. Chociaż ograniczone dowody aktualnie podtrzymują ich skuteczność w NET płuca, żadna z nich nie jest zarejestrowana w tej specyficznej populacji, wytyczne

	rakowiak i atypowy rakowiak.	kliniczne zalecają rozważenie terapii systemowych u pacjentów z nieoperacyjnej zaawansowanej chorobie ostrzelowo-płucnej. Dodatkowe dane z RCT w NET płuca są potrzebne do ustalenia standardowego schematu leczenia.
<b>Giustina 2014</b> Źródło finansowania: brak danych (pierwszy autor jest konsultantem w firmach: Ipsen, Novartis, Pfizer, drugi autor otrzymał wynagrodzenie za konsultacje i wykłady dla firmy: Novartis i Ipsen).	<b>Cel:</b> przegląd ostatnich publikacji dotyczących nowych leków nakierowanych na receptory somatostatynowe rozwijające się w leczeniu akromegalii i NET. <b>Przeszukane bazy:</b> PubMed (1984-2014), referencje. <b>Słowa kluczowe:</b> somatostatin, analogi somatostatyny, receptory somatostatyny, akromegalia, NET.	<b>Wyniki:</b> Analogi somatostatyny, w szczególności <i>octreotidum</i> i <i>lanreotidum</i> , są znane w skutecznym kontrolowaniu większości objawów NET związanych z hipersekrecją. Oba leki hamują wydzielanie amin i peptydów przez NET i zapewniają kontrolę uporczywych objawów hipersekrecji, takich jak: zaczerwienienie i biegunka w zespole rakowiaka ( <i>Kvoles 1986</i> ). <b>Wnioski:</b> nie podano.

## 5.2. Bezpieczeństwo stosowania

### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Sandostatin Lar i Sandostatin

Patrz raport nr AOTM-OT-434-16/2013.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tabela 9. Dodatkowe informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych

Sandostatin, Sandostatin Lar (octreotidum)
<p><b>Ogólne</b></p> <p>Guzy przysadki mózgowej wydzielające hormon wzrostu mogą się czasami rozrastać, powodując poważne powikłania (np. ubytki w polu widzenia), dlatego ważne jest, aby każdego pacjenta dokładnie obserwować. Jeżeli pojawią się cechy rozrostu guza, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.</p> <p>Terapeutyczne korzyści z leczenia polegające na zmniejszeniu stężenia hormonu wzrostu (GH) oraz normalizacji insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) u pacjentek z akromegalią mogą potencjalnie przywracać płodność. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o potrzebie stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia oktreotydem, o ile jest to konieczne.</p> <p>U pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu oktreotydem należy kontrolować czynność tarczycy.</p> <p>U pacjentów leczonych oktreotydem należy kontrolować czynność wątroby.</p> <p><b>Objawy sercowo-naczyniowe</b></p> <p>Obserwowano częste przypadki bradykardii. Konieczne może być dostosowanie dawki takich produktów leczniczych jak antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, antagoniści kanałów wapniowych czy leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej.</p> <p><b>Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym</b></p> <p>Oktreotyd hamuje wydzielanie cholecystokininy, co powoduje zmniejszoną kurczliwość pęcherzyka żółciowego i wzrost ryzyka osiadania błotka żółciowego i tworzenia się kamieni żółciowych. U 15 do 30% pacjentów, którym długotrwanie podawano podskórnym produkt leczniczy Sandostatin opisano powstawanie kamieni żółciowych. W populacji ogólnej częstość występowania kamieni żółciowych (w grupie wiekowej 40 do 60 lat) wynosi około 5 do 20%. Długotrwałe podawanie produktu leczniczego Sandostatin LAR pacjentom z akromegalią lub hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki wskazuje na to, że Sandostatin LAR nie zwiększa częstości tworzenia się kamieni żółciowych w porównaniu z produktem podawanym podskórnym. Jednakże zaleca się badanie ultrasonograficzne pęcherzyka żółciowego przed leczeniem oraz podczas leczenia produktem Sandostatin LAR w odstępach około 6-miesięcznych, a produktem Sandostatin w odstępach ok 6-12-miesięcznych.</p> <p>Powstające kamienie żółciowe zwykle nie wywoływały objawów klinicznych; kamicę żółciową objawową należy leczyć metodą rozpuszczania kamieni żółciowych z wykorzystaniem kwasów żółciowych lub chirurgicznie.</p> <p><b>Hormonalnie czynne guzy w obrębie żołądka, jelit i trzustki (GEP)</b></p> <p>W czasie leczenia hormonalnie czynnych guzów GEP mogą wystąpić rzadkie przypadki nagłego zaniku skuteczności produktu leczniczego Sandostatin w kontrolowaniu objawów i szybkiego nawrotu ciężkich objawów choroby. Po przerwaniu leczenia może nastąpić nasilenie lub nawrót objawów.</p> <p><b>Metabolizm glukozy</b></p> <p>Z powodu hamującego działania na hormon wzrostu, glukagon i insulinę, produkt leczniczy Sandostatin lub Sandostatin LAR może wpływać na regulację stężenia glukozy. Może wystąpić upośledzona poposiłkowa tolerancja glukozy. W niektórych przypadkach, jako wynik długotrwałego podskórnego podawania produktu leczniczego Sandostatin może zostać wywołany stan przetrwałej hiperglikemii. Zgłaszano również przypadki hipoglikemii.</p> <p>U pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu I, produkt leczniczy Sandostatin lub Sandostatin LAR może wpływać na regulację stężenia glukozy i może zmniejszyć się zapotrzebowanie na insulinę. U pacjentów bez cukrzycy oraz pacjentów z cukrzycą typu II z</p>

częściowo zachowanymi rezerwami insuliny, produkt leczniczy Sandostatin podawany podskórnie może zwiększać poposiłkowe stężenie glukozy we krwi. Dlatego zaleca się monitorowanie tolerancji glukozy i leczenia przeciwcukrzycowego.

U pacjentów z insulinoma oktreotyd może nasilać hipoglikemię i przedłużać czas jej trwania z powodu silniejszego niż insulina hamowania wydzielania hormonu wzrostu i glukagonu, a także z powodu krócej trwającego działania hamującego na insulinę. Pacjentów tych należy starannie kontrolować.

#### Żyłaki przelyku

Ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy insulinozależnej u pacjentów z krwawieniami z żyłaków przelyku lub zmian zapotrzebowania na insulinę u pacjentów z wcześniej istniejącą cukrzycą, konieczne jest odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

#### Reakcje miejscowe

W czasie 52-tygodniowego badania toksyczności u szczurów, głównie samców, obserwowano tylko po zastosowaniu największej dawki (około 8-krotnie większej od maksymalnej dawki dla człowieka, na podstawie powierzchni ciała) tworzenie się mięsaków w miejscu podskórnego wstrzyknięcia. W trwających 52 tygodnie badaniach toksyczności wykonanych na psach, nie było przypadków zmian hiperplastycznych ani nowotworowych w miejscu podskórnego wstrzykiwania produktu. Nie zanotowano przypadków tworzenia się guzów w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów leczonych produktem Sandostatin przez okres do 15 lat. Wszystkie dostępne w chwili obecnej dane na ten temat wskazują, że zmiany obserwowane u szczurów są specyficzne gatunkowo i nie można ich odnosić do działania leku u ludzi.

#### Odżywianie

Oktreotyd może u niektórych pacjentów zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów.

U niektórych pacjentów przyjmujących oktreotyd obserwowano zmniejszenie stężenia witaminy B12 i nieprawidłowe wyniki testu Schillinga. Zaleca się monitorowanie stężenia witaminy B12 w czasie leczenia produktem Sandostatin LAR u pacjentów, u których występował niedobór witaminy B12 w wywiadzie.

### **Somatuline Autogel (lanreotidum)**

Lanreotyd może hamować motorykę pęcherzyka żółciowego i przyczyniać się do powstawania kamieni żółciowych, Dlatego też pacjenci mogą wymagać okresowego monitorowania.

Badania farmakologiczne przeprowadzone na zwierzętach i u ludzi wykazały, że lanreotyd, podobnie jak somatostatyna i jej analogi, może hamować wydzielanie insuliny i glukagonu. W związku z tym u pacjentów leczonych produktem Soamtuline Autogel może wystąpić hipoglikemia lub hiperglikemia. Rozpoczynając leczenie lanreotydem należy kontrolować stężenie glukozy we krwi, a u pacjentów chorych na cukrzycę należy odpowiednio zmodyfikować leczenie przeciwcukrzycowe.

W trakcie leczenia lanreotydem u pacjentów z akromegalią obserwowano niewielkie zahamowanie czynności gruczołu tarczycowego, chociaż występowanie klinicznej niedoczynności tarczycy jest rzadkie. O ile jest to wskazanie kliniczne, należy przeprowadzić testy oceniające czynność tarczycy.

Podczas leczenia lanreotydem u pacjentów bez wcześniejszych zaburzeń kardiologicznych może dojść do zwolnienia akcji serca, które jednak nie musi prowadzić do przekroczenia progu bradykardii. U pacjentów z chorobą serca przed włączeniem lanreotydu może wystąpić bradykardia zatokowa. U pacjentów z bradykardią należy zachować ostrożność przy rozpoczynaniu leczenia lanreotydem.

### **Dodatkowe dane o bezpieczeństwie**

#### **Aktualizacja**

W dniu 19.01.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych komunikatów dotyczących stosowania ocenianych analogów somatostatyny na stronach URPL i FDA.

W wyniku wyszukiwania na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące zmian w ulotkach informacyjnych w zakresie działań niepożądanych dla leków:

- Sandostatin (*octreotidum*) na podstawie danych porejestacyjnych dodano trombocytopenię (FDA 2012).
- Somatuline depot (*lanreotidum*) na podstawie danych porejestacyjnych dodano: zapalenie pęcherzyka żółciowego i biegunka tłuszczowa (FDA 2013), raportowano reakcje alergiczne związane z lekiem (w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję) (FDA 2014).

## 6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

#### Aktualizacja danych

Aktualny stan finansowania lanreotydu i oktreotydu ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnego na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86) przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Finansowanie lanreotydu w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (w wykazie C przedstawiono dane na temat tych opakowań produktu leczniczego, dla których zachodzi refundacja w ocenianym wskazaniu w ramach wykazu A.1.)

S. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obow. dec.	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań obj. ref.	Zakres wskazań pozarej. obj. ref.	PO	WDŚ	
<b>A.1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>															
Lanreotyd	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	59099910 94515	2016-01-01/2014-07-01 – dla kolumny M, 2014-03-01 – dla kolumny N	3 lata/2 lata – dla kolumny M, 2 lata – dla kolumny N	79.0, Hormony przysadki i podwzgórz a - inhibitory hormonu wzrostu	3568,54	3746,97	3819,38	3577,85	Akromegalia ; Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych	hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL	ryczałt	244,73	
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	59099910 94614				4460,4	4683,42	4770,46	4770,46				4,27	
	<b>C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>														
		Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obow. dec.	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań obj. ref. (wg ICD-10)		PO	WDŚ	
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	59099910 94515	2016-01-01	3 lata	1026.0, analogi somatostatyny	3568,54	3746,97	3746,97	C.37. – załącznik k wymienia kody i podkody ICD-10		bezpłatny	0		
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	59099910 94614				4460,4	4683,42	4683,42						

UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania



Tabela 11 Finansowanie oktreotydu w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia

S. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obow. dec.	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań obj. ref.	Zakres wskazań pozarej. obj. ref.	PO	WDŚ
<b>A.1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>														
Oktreotyd	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	2016-01-01 – dla kolumny M, 2014-03-01 – dla kolumny N	3 lata – dla kolumny M, 2 lata – dla kolumny N	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhbitytory hormonu wzrostu - oktreotyd	32,4	34,02	44,19	44,19	Akromegalia	hiperinsulini zm spowodowana innymi przyczynami niż określona w ChPL; objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrycznych innych niż określone w ChPL	rycz ałt	3,2
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913				43,2	45,36	59,53	59,53				3,2
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459513	2014-07-01 – dla kolumny M, 2014-03-01 – dla kolumny N	2 lata – dla kolumny M, 2 lata – dla kolumny N		6480	6804	6917,55	6917,55	Akromegalia; Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowolająco reagują na leczenie oktreotydem 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; Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym w celu zahamowania progresji choroby			4,57
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	2016-01-01/2014-07-01 – dla kolumny M, 2014-03-01 – dla kolumny N	3 lata/2 lata – dla kolumny M, 2 lata – dla kolumny N		4320	4536	4621,2	4611,7	12,7			
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711				2160	2268	2324,85	2305,85	22,2			
	<b>C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>													
	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obow. dec.	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań obj. ref. (wg ICD-10)	PO	WDŚ		

	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	59099900 42715	2016-01-01	3 lata	1026.0, analogi somatostatyny	32,4	34,02	34,02	C.45.a. – załącznik wymienia kody i podkody ICD-10	bezp łatny	0
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	59099900 42913				43,2	45,36	45,36			
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.- strz. z rozp. 2,5 ml	59099904 59513	2014-07- 01/2014-11-01	2 lata		5241,24	5503,3	5503,3	C.45.a.; C.45.b. – załącznik wymienia kody i podkody ICD-10		
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.- strz. z rozp. 2,5 ml	59099904 59612				3736,8	3923,6 4	3668,87			
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	59099904 59711	2016-01- 01/2014-11-01	3 lata/2 lata		2160	2268	1834,43			



## 6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Pismem z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, Narodowy Fundusz Zdrowia przekazał dane dotyczące finansowania lanreotydu. W piśmie zastrzeżono, że przekazane dane są niekompletne, a ich pozyskanie wiązało się z przyjęciem pewnych uproszczeń. Poniżej zaprezentowano uzyskane dane, jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ. Nie uzyskano danych na temat oktreotydu. Pismo NFZ ze szczegółowym opisem ograniczeń znajduje się w załączniku do niniejszego opracowania.

**Tabela 12. Liczba pacjentów i kwota refundacji lanreotydu na podstawie pisma NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB**

Substancja czynna	Liczba pacjentów 03.2014 – 02.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2014 – 02.2015	Liczba pacjentów 03.2015 – 08.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2015 – 08.2015
Lanreotyd	647	22 371 394,44	573	11 942 902,16

## 7. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne: *octreotidum* i *lanreotidum* we wskazaniu: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL oraz *octreotidum* we wskazaniu: objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL.

Substancje czynne lanreotyd oraz oktreotyd były wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu zbliżonym do aktualnie analizowanego: hiperinsulinizm u dzieci do 18 r.ż., gdzie przyczyna hiperinsulinizmu nie została sprecyzowana (opracowanie nr AOTM-OT-434-15/2013). Wskazanie to stanowi część populacji docelowej dla aktualnie przeprowadzanej oceny dla populacji osób z rozpoznaniem hiperinsulinizmem spowodowanym inną przyczyną niż określoną w ChPL. Dodatkowo od podstaw przygotowano części dotyczące populacji pacjentów dorosłych w ww. wskazaniu.

Agencja przygotowywała także opracowanie dla *octreotidum* w szerszym wskazaniu (tj.: w leczeniu objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych) niż aktualnie oceniane, w związku z czym przeprowadzono aktualizację zamieszczonych w nim informacji.

### Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL

#### Problem zdrowotny

Hiperinsulinizm jest stanem nadmiernego poziomu insuliny we krwi, czego skutkiem jest zbyt niski poziom glukozy, czyli hipoglikemia – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 zalicza hiperinsulinizm do kodu E16.1 Inne hipoglikemie.

#### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz opinią eksperta klinicznego, lekiem mającym zastosowanie w hiperinsulinizmie, a zarejestrowanym w leczeniu hipoglikemii o różnym podłożu jest diazoksyd.

#### Rekomendacja kliniczne

W wyniku przeprowadzenia wyszukiwania odnaleziono jedną wytyczną kliniczną – DoH Queensland 2013 – dotyczącą hipoglikemii u noworodków. Wg tego dokumentu, jeśli wskaźnik infuzji glukozy jest wyższy niż 10 mg/kg/minutę, należy rozważyć interwencję farmakologiczną przeciwko ciężkiej, uporczywej lub nawracającej hipoglikemii. Cel w kontekście poziomu glukozy we krwi dla noworodków z ciężką, uporczywą lub nawracającą hiperinsuliniczną hipoglikemią wynosi co najmniej 2,6 mmol/L. Jeśli glukoza we krwi nie normalizuje się, należy w kolejności wedle preferencji rozważyć: glukagon, hydrokortyzon, diazoksyd oraz oktreotyd, który należy stosować przeciw uporczywej hiperinsulinicznej hipoglikemii odpornej na diazoksyd i glukozę.

#### Analiza kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jeden przegląd systematyczny dotyczący zastosowania oktreotydu wśród populacji pediatrycznej z idiopatycznym lub uporczywym hiperinsulinizmem, który nie został włączony do opracowania bazowego z 2013 roku (AOTM-OT-434-15/2013). W ramach ww. opisanego przeglądu systematycznego autorzy podają, że nie zidentyfikowano dowodów naukowych spełniających predefiniowane kryteria włączenia, a zatem publikacja nie dostarcza informacji o zastosowaniu oktreotydu w

populacji dziecięcej z hiperinsulinizmem, co prawdopodobnie było przyczyną wykluczenia przeglądu z poprzedniego opracowania. Należy zaznaczyć, że w zestawieniu z populacją określoną zleceniem MZ populacja dziecięca jest subpopulacją, dlatego zdecydowano się na przedstawienie dodatkowych czterech odnalezionych badań o niższym poziomie wiarygodności, które dotyczą leczenia pozostałej części populacji docelowej, tj. pacjentów dorosłych z hiperinsulinizmem spowodowanym inną przyczyną niż określona w ChPL z wykorzystaniem substancji czynnej oktreotydu. Populację badaną stanowiły kobiety z zespołem policystycznych jajników (PCOS), pacjenci z marskością wątroby oraz osoby z indukowaną przez glipizyd hipoglikemią.

Wyniki dla populacji z PCOS: Oktreotyd nie miał przewagi w redukcji tkanki tłuszczowej i poprawie rozkładu tłuszczu nad placebo. Odwrotnie, oktreotyd generował wyższy spadek poziomu insuliny na czczo oraz większy wzrost IGFBP-2 i IGFBP-3. Oktreotyd w porównaniu z PLC przyczynił się do większej poprawy objawów hirsutyzmu. Co więcej, zaobserwowano tendencję do większej redukcji testosteronu oraz androstenodionu u kobiet leczonych oktreotydem-LAR w porównaniu z grupą placebo. Pod koniec badania u wszystkich kobiet leczonych oktreotydem stwierdzono owulację (1 osoba w grupie PLC – 1). Podane oktreotydu nie wpłynęło na poziomy glikemiczne w obu grupach. Oktreotyd istotnie zmniejszył nadmierną odpowiedź na bodziec GnRH, jak również poziomy krążących A i T stymulujący poziom insuliny i LH, wyłącznie w grupie hiperinsulinemicznej.

Wyniki dla populacji z marskością wątroby: Oktreotyd IS zmniejszył stężenie całkowitego IGF-I u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i wolnego IGF-I w grupie niewyrównanej marskości wątroby. Oporność na insulinę była znacznie zmniejszona u zdrowych osobników, podczas gdy u pacjentów z marskością wątroby obniżenie oporności na insulinę nie osiągnęło IS. U osób zdrowych, oktreotyd IS (trzykrotnie) zwiększył pole pod krzywą dla IGFBP-1 oraz IS zmniejszył IGFBP-3, lecz efekty te zostały złagodzone u pacjentów z marskością wątroby. Podobnie, redukcja insuliny i peptydu C została złagodzona u pacjentów z marskością wątroby, podczas gdy istotne zmniejszenie GH wykazano we wszystkich grupach.

Wyniki dla populacji z indukowaną przez glipizyd hipoglikemią:

Stężenie insuliny było 4-5 razy większe po zastosowaniu samej dekstrozy lub w skojarzeniu z diazoksydem niż po podaniu oktreotydu. Zapotrzebowanie na dekstrozę podczas stosowania diazoksydu lub dekstrozy nie różniło się, lecz było w obydwu przypadkach większe niż te podczas leczenia oktreotydem. Wszystkie terapie przerwano po 13 godzinach. Poziomy glukozy pozostały powyżej 3,6 mmol/l u 6/8 pacjentów otrzymujących oktreotyd przez pozostałe 4 godziny. Poziom glukozy spadł poniżej 3,6 mmol/l w przeciągu 1,5 h po przerwaniu podawania zarówno dekstrozy jak i diazoksydu u każdego pacjenta. Oktreotyd zmniejszył, a u 4/8 pacjentów całkowicie wyeliminował, zapotrzebowanie na egzogenną glukozę po znacznym przedawkowaniu glipizydu.

## **Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL**

### **Problem zdrowotny**

Nowotwory neuroendokryne (NET) to guzy wywodzące się z rozproszonego układu endokrynnego. NET inne niż określone w ChPL *octreotidum* mogą zajmować: płuca, tarczycę (rak rdzeniasty), grasicę, piersi, jądra lub 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. Rakowiaki płuc stanowią ok. 30% wszystkich NET.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Alternatywną technologią lekową dla oktreotydu stosowanego w leczeniu objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL jest lanreotyd.

Lanreotyd jest aktualnie refundowany we wskazaniu zawierającym się w ww. oraz jest substancją czynną zalecaną w wytycznych klinicznych (wchodzi w skład grupy leków - analogi somatostatyny).

### **Skuteczność i bezpieczeństwo**

W opracowaniu pierwotnym uwzględniono pięć przeglądów systematycznych (Ludlam 2010, Faivre 2010, Vinik 2010, Klibanski 2010, Modlin 2008) dotyczących stosowania analogów somatostatyny, w tym oktreotydu, 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, m.in.: bólu i zawrotów głowy, nudności, biegunek, zaburzeń przewodzenia i arytmii, zaburzeń endokrynologicznych (np. hipoglikemii, hiperglikemii, niedoczynności tarczycy). Leczenie analogami długodziałającymi wiąże się z ryzykiem kamicy żółciowej.

W wyniku aktualizacji opracowania pierwotnego odnaleziono 2 przeglądy (Wolin 2015, Giustina 2014), które potwierdziły wcześniejsze wnioski, że analogi somatostatyny, w tym *octreotidum* są skuteczne w kontrolowaniu większości objawów NET związanych z hipersekcją.

Według ChPL *octreotidum* do bardzo częstych działań niepożądanych należą: biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcia, gazy, ból głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia, ból w miejscu podania.

### **Wytyczne kliniczne**

W pierwotnym opracowaniu odnaleziono 15 wytycznych klinicznych, w których zalecano stosowanie analogów somatostatyny, w tym oktreotydu, w kontrolowaniu objawów związanych z hipersekrecją w czynnych nowotworach neuroendokrynnych, w tym z przerzutami.

W aktualizacji opracowania odnaleziono 7 wytycznych klinicznych, w których również analogi somatostatyny, w tym oktreotydu, są zaleca do stosowanie w leczeniu objawów wywołanych hipersekrecją hormonów/peptydów w czynnych NET, w tym głównie jelita grubego, płuca i grasicy oraz raka rdzeniastego tarczycy. Analogi somatostatyny mogą być także rozważone w leczeniu zespołu Cushinga w nowotworze nadnerczy.

## 8. Piśmiennictwo

<b>AHS 2015 (NET)</b>	Alberta Health Services, SOMATOSTATIN ANALOGUES FOR THE MANAGEMENT OF NEUROENDOCRINE TUMOURS. Effective Date: March, 2015. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE ENDO-003. Version 2
<b>AOTM-431-05/2013</b>	Proglicem (diazoxidum), kapsułki po 100 mg, 25 mg we wskazaniach: hipoglikemia hiperinsulinemiczna, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki, Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego. Raport Nr AOTM-OT-431-05/2013
<b>Boyla 1993</b>	Boyle, PATRICK J., et al. "Octreotide reverses hyperinsulinemia and prevents hypoglycemia induced by sulfonyleurea overdoses." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 76.3 (1993): 752-756.
<b>BTA 2014 (tarczycza)</b>	Perros P., et al., British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. The Clinical Journal of The Society for Endocrinology and The Endocrine Society of Australia. Clinical Endocrinology, Third edition, Volume 81, supplement 1, July 2014
<b>ChPL Sandostatin</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin 0,05 mg/1 ml, 0,1 mg/1 ml, roztwór do wstrzykiwań (sc.) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (infuzja iv.)
<b>ChPL Sandostatin Lar</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin Lar 10 mg, 20 mg, 30 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
<b>ChPL Somatuline Autogel</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline Autogel 60 mg, 90 mg, 120 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
<b>ENETS 2012</b>	Falconi M., et al., ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors. Neuroendocrinology 2012;95:120–134
<b>ENETS 2012 (jelito grube)</b>	Caplin M., et al., ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 2012;95:88–97
<b>ENETS 2015 (płuc)</b>	Caplin ME., et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. Annals of Oncology 26: 1604–1620, 2015
<b>FDA</b>	Strona internetowa Food and Drug Administration <a href="http://www.fda.gov/">http://www.fda.gov/</a>
<b>Fulghesu 1995</b>	Fulghesu, A. M., et al. "Effectiveness of a somatostatin analogue in lowering luteinizing hormone and insulin-stimulated secretion in hyperinsulinemic women with polycystic ovary disease." Fertility and sterility 64.4 (1995): 703-708.
<b>Gambineri 2005</b>	Gambineri, Alessandra, et al. "Efficacy of octreotide-LAR in dieting women with abdominal obesity and polycystic ovary syndrome." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 90.7 (2005): 3854-3862. <a href="http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2004-2490">http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2004-2490</a>
<b>Giustina 2014</b>	Giustina A., et al., Investigational drugs targeting somatostatin receptors for treatment of acromegaly and neuroendocrine tumors. Expert Opin. Investig. Drugs (2014) 23(12)
<b>ICD-10 WHO</b>	<a href="http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/E16.1">http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/E16.1</a> (dostęp 19.01.2016)
<b>Kopieczna-Grzebieniak 2004</b>	Kopieczna-Grzebieniak E i in. Heterogenność i leczenie genetycznie uwarunkowanego hiperinsulinizmu. Przegląd Pediatryczny 2004, 34, 2: 84-93.
<b>Moczulski 2010</b>	Moczulski D (red.). Wie ka Interna – Diabetologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010.
<b>Murphy 2008</b>	Raport Canadian Agency for drugs and Technologies in Health, Technology Report: Octreotide for Endocrine, Oncologic, and Gastrointestinal Disorders: Systematic Review and Budget, Impact; Analysis, 2008 <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/H0348_Octreotide_tr_e.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/H0348_Octreotide_tr_e.pdf</a>
<b>NCCN 2015 (NET)</b>	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors. Version 1.2015
<b>NCCN 2015 (tarczycy)</b>	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 2.2015
<b>NCCN 2016 (płuc)</b>	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. Version 1.2016
<b>Obwieszczenie MZ 2016</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86) <a href="http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0009/37944/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf">http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0009/37944/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf</a>
<b>Obwieszczenie URPL 2015</b>	Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej <a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf</a>
<b>Ottesen 2002</b>	Ottesen, L. H., et al. "Effects of octreotide on serum insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding proteins in patients with cirrhosis." Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation 62.1 (2002): 39-47.
<b>PSGN 2013 (jelito grube)</b>	Starzyńska T., et al., Colorectal neuroendocrine neoplasms — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours), Endokrynologia Polska, Tom/Volume 64; Numer/Number 6/2013
<b>URPL</b>	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <a href="http://urpl.gov.pl/">http://urpl.gov.pl/</a>

<b>Wolin 2015</b>	Wolin EM., Challenges in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Lung (Typical and Atypical Carcinoid): Current Status and Future Considerations. <i>The Oncologist</i> 2015;20:1123–1131
-------------------	--

## 9. Załączniki

### 9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

- a) Oktreotyd i lanreotyd w leczeniu objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych i w leczeniu guzów wydzielających insulinę u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-OT-434-16/2013. Warszawa, 05 grudzień 2013.
- b) Oktreotyd, Lanreotyd we wskazaniu: leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr AOTM-OT-434-15/2013

### 9.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych

Pismo NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

### 9.3. Strategia wyszukiwania publikacji

#### **Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL**

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library na dzień 13.01.2016

Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Octreotide] explode all trees	557
#2	Octreotide	1040
#3	"Octreotide Acetate"	38
#4	Sandostatine	2
#5	Sandostatin	110
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1070
#7	lanreotide	112
#8	"lanreotide acetate"	0
#9	Somatulin	1
#10	Somatuline	16
#11	#7 or #8 or #9 or #10	117
#12	#6 or #11	1138

#### **Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL**

Tabela 14 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed na dzień 18.01.2016 r.

PubMed	Wynik
Search (((octreotide[Title/Abstract] OR Sandostatin[Title/Abstract] OR somatostatin analog*[Title/Abstract]))) AND ((neuroendocrine tumor*[Title] OR neuroendocrine tumour*[Title] OR neuroendocrine carcinoma)) Filters: Publication date from 2013/11/29 to 2016/01/18	193