



Rekomendacja nr 139/2013

z dnia 14 października 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie oktreotydu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44 - rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie oktreotydu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: oktreotydu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44.

Dostępne doniesienia naukowe oraz opinie ekspertów klinicznych pozwalają stwierdzić, że we wnioskowanych wskazaniach lek umożliwia kontrolowanie objawów choroby oraz wzrostu guza.

Większość zidentyfikowanych wytycznych klinicznych oraz międzynarodowych organizacji działających w ochronie zdrowia rekomenduje stosowanie oktreotydu we wnioskowanym zakresie wskazań.

Docelowo zasadne wydaje się umieszczenie leku w ocenianych wskazaniach w katalogu chemioterapii.

Przedmiot wniosku

Wnioskodawca, w przedłożonym zleceniu w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej, podał wskazanie do stosowania podanie oktreotydu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44 i zwrócił się o określenie maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.



Zlecenie obejmuje wskazania określone kodami wg klasyfikacji ICD-10: C37 – nowotwór złośliwy grasicy, C73 – nowotwór złośliwy tarczycy, D44 – nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego (uwzględniono tu również rozszerzenia) oraz D44.3 – nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego: przysadka.

AOTM uzyskała zgodę Ministra Zdrowia na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. W zakresie oceny farmakoekonomicznej wykorzystane zostały dostępne dane epidemiologiczne oraz dane będące w posiadaniu NFZ.

Problem zdrowotny

C37 – nowotwór złośliwy grasicy

Grasiczaki są grupą nowotworów wywodzących się z tkanki nabłonkowej grasicy, mogą jednak zawierać także prawidłowe elementy limfatyczne występujące w tym narządzie. Dzieli się je na inwazyjne i nieinwazyjne (najczęstsze). Guzy grasicy stanowią ok. 20% guzów śródpiersia przedniego u dorosłych. Występują z częstością 0,15/100 000, najczęściej w 3. i 4. dekadzie życia. W połowie przypadków przebiegają bezobjawowo i wykrywane są przypadkowo. U ok. 35% chorych nowotwór powoduje ból za mostkiem, duszność i kaszel oraz objawy nużliwości mięśni (10-50%). Guzy grasicy mogą towarzyszyć chorobom autoimmunologicznym i chorobom układu krwiotwórczego, najczęściej niedokrwistości plastycznej. Grasiczak jest nowotworem złośliwym o powolnym przebiegu, postać naciekająca rokuje gorzej. 5 lat po leczeniu chirurgicznym przeżywa < 40% osób. Do wznowy miejscowej dochodzi u niemal 75% chorych. O złym rokowaniu świadczą: obecność przerzutów, rozmiar guza > 10 cm, ucisk tchawicy lub dużych naczyń, wiek < 30 lat, pochodzenie nabłonkowe guza, guzy mieszane, objawy hematologicznych zespołów paranowotworowych. Większość pacjentów z rakiem grasicy umiera w ciągu 3 lat od rozpoznania choroby.

C73 – nowotwór złośliwy tarczycy

Rak tarczycy to nowotwór złośliwy wywodzący się z:

- komórek pęcherzykowych tarczycy:
 - zróżnicowany (90% przypadków): brodawkowaty i pęcherzykowy,
 - niezróżnicowany (anaplastyczny; 2-5%);
- z komórek C (około pęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę – rak rdzeniasty (5%).

Innym, rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak (najczęściej typu MALT).

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania dokrewnego. Zapadalność wynosi ok. 7,3 u kobiet i 1,7/100 000/rok u mężczyzn. W Polsce rocznie obserwuje się > 1700 nowych zachorowań.

Obraz kliniczny nie jest charakterystyczny. U części chorych wskutek przerzutów powiększone są węzły chłonne szyjne. Szybki wzrost guzka, jego wzmożona konsystencja, nieprzesuwalność względem podłoża lub chrypka występują w rakach zróżnicowanych rzadko i w stadium zaawansowanym. Ból i duszność są pierwszymi objawami tylko w raku niezróżnicowanym. Objawem charakterystycznym, ale rzadkim w raku rdzeniastym tarczycy jest biegunka, wynikająca z nadmiernego wydzielania kalcytoniny i innych substancji biologicznie czynnych.

Przebieg naturalny zależy od typu histologicznego raka. Bardzo dobrym rokowaniem charakteryzuje się mikrorak. Wzrost raków zróżnicowanych jest wolny, jednak w fazie rozsiewu odległego (rokowanie gorsze) mimo leczenia tylko 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytnych przerzutów odległych. Nieleczony rak brodawkowaty czy pęcherzykowy tarczycy nieuchronnie, chociaż często bardzo wolno, prowadzi do zgonu, najczęściej z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych lub niewydolności oddechowej wskutek

przerzutów do płuc. Rak niezróżnicowany związany jest z szybkim wzrostem i zgonem z uduszenia (6-12 miesięcy od pierwszych objawów bez względu na rodzaj leczenia). W nieleczonych rakach rdzeniastych przebieg jest również niekorzystny, z rozsiewem choroby i zgonem na ogół w ciągu kilku lat.

D44 – nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego (uwzględniono tu również rozszerzenia)

Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego (endokrynne) stanowią grupę rozrostowych chorób związanych z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych. Zalicza się do nich nowotwory wywodzące się z:

- komórek pęcherzykowych tarczycy, komórek gruczolowych przytarczyc i kory nadnerczy (gruczolaki i raki);
- komórek neuroendokrynnych przysadki (gruczolaki i bardzo rzadko raki), komórek C tarczycy (rak rdzeniasty tarczycy) oraz rdzenia nadnerczy (guzy chromochłonne łagodne i złośliwe), komórek tzw. rozproszonego układu endokrynego (DES, *diffuse endocrine system*) w obrębie układu pokarmowego (guzy neuroendokrynne trzustki i innych części układu pokarmowego) i oddechowego (rakowiaki typowe i atypowe, drobnokomórkowy rak i wielkomórkowy rak neuroendokrynny) oraz w innych lokalizacjach (np. grasica, jajnik i jądro).

Nowotwory wewnątrzwydzielnicze bardzo często są nowotworami łagodnymi (guzy przysadki, przeważająca część guzów kory i rdzenia nadnerczy, większość guzów tarczycy) lub guzkami hiperplastycznymi (guzki tarczycy). Przynajmniej połowa nowotworów endokrynnych (łagodne i złośliwe) nie wykazuje czynności hormonalnej, ale często zachowują wrażliwość na bodźce hormonalne (podczas transformacji złośliwej niektóre, zwłaszcza niżej zróżnicowane, tracą hormonowrażliwość).

Złośliwe nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego są stosunkowo rzadkimi jednostkami chorobowymi. Poza rakiem tarczycy i guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego częstość występowania żadnego nowotworu układu wydzielania wewnętrznego nie przekracza $1/10^5$. Wszystkie nowotwory układu endokrynego spełniają definicję nowotworu rzadkiego (częstość występowania $< 6/10^5$).

Nowotwory endokrynne dzielą się na sporadyczne lub dziedziczne tzn. związane z zespołami mnogich nowotworów endokrynnych (MEN). W związku z tym wyróżnia się następujące nowotwory endokrynne: rakowiaki, wyspiaki, guzy chromochłonne, neuroendokrynne nowotwory anaplastyczne i raki drobnokomórkowe inne niż pochodzenia płucnego, nowotwory typu MEN1 (wyspiaki trzustki, gruczolaki przysadki, gruczolaki lub hiperplazja przytarczyc) i nowotwory typu MEN2 (MEN2A – rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny, hiperplazja przytarczyc; MEN2B – rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny, nerwiaki) [Krzakowski]. Do innych dziedzicznych zespołów nowotworowych obejmujących guzy endokrynne należą: zespół von Hippela i Lindaua – naczyniaki OUN, guzy chromochłonne, zespół guzów chromochłonnych i przyzwojaków – nieczynne przyzwojaki albo guzy chromochłonne.

Guzy nadnerczy mogą wydzielać: hormony (parathormon – nowotwór przytarczyc, androgeny – nowotwór nadnerczy) oraz inne substancje (glikokortykosteroidy, mineralokortykoidy – nowotwory nadnerczy, katecholaminy – przyzwojaki). Ponadto można zaobserwować: nadciśnienie tętnicze napadowe lub utrwalone, ból głowy, nadmierne pocenie się, kołatanie serca, bledność skóry, drżenie mięśniowe, uczucie niepokoju, hipotensję ortostatyczną (guz chromochłonny), nasilenie hiperkalcemii, hipofosfatemii (nowotwory przytarczyc) [Szczeklik 2011], wodogłowie (szyszyniak zarodkowy) [PUO 2011]. W ok. 60% przypadków w chwili rozpoznania nowotworu nadnercza obecne są przerzuty do węzłów chłonnych i/lub odległych narządów (wątroby, płuca) [PUO 2011].

W przypadkach guzów łagodnych rowkowanie jest pomyślne. 5 lat od rozpoznania raka nadnercza przeżywa na ogół $< 20\%$ chorych.

D44.3 – nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego: przysadka.

Guzy przysadki ze względu na inwazyjność miejscową i złośliwość dzielimy na gruczolaki (najczęstszy): inwazyjny i nieinwazyjny, w zależności od czynności hormonalnej może być: prolaktynowy (ok. 40%), somatotropinowy – GH (20%), kortykotropinowy – ACTH (10%), gonadotropinowy – FSH lub LH, tyreotropinowy – TSH, alfoma – α SU (<30%), nieczynny hormonalnie (kilka %); guzy mieszane, wydzielające więcej niż jeden hormon (najczęściej GH i prolaktynę), stanowią ok. 25% wszystkich gruczolaków oraz raki (bardzo rzadki).

Gruczolaki przysadki stanowią ok. 10% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych. Gruczolaki przysadki to guzy monoklonalne, powstałe w wyniku mutacji pojedynczej komórki. Często prowadzą do nadczynności przysadki, rzadziej do jej niedoczynności.

Roczna zapadalność szacowana jest na: 6/100 000 przypadków dla guza prolaktynowego, 4/mln dla guza GH, 0,1-1/100 000 dla guza ACTH.

W guzach czynnych hormonalnie objawy zależą od rodzaju wydzielanego hormonu. Guz prolaktynowy prowadzi do zaburzeń lub braku miesiączki i mlekotoku u kobiet, a impotencji u mężczyzn oraz zmniejszonego libido, niepłodności, hipogonadyzmu, zmniejszenia masy kostnej. Guz GH daje objawy akromegalii (powiększenie twarzoczaszki, rąk, stóp, rozrost tkanek miękkich, kości i narządów wewnętrznych) lub gigantyzmu. Guz ACTH wywołuje chorobę Cushinga (objawy związane z hiperkortyzolemią). Guzy wydzielające hormony glikoproteinowe lub ich wolne podjednostki, prowadzą najczęściej do objawów niedoczynności przysadki, a w przypadku wydzielania TSH – nadczynności tarczycy. Większość „nieczynnych hormonalnie” guzów przysadki (głównie guzów gonadotropinowych) stanowi powolnie rosnące makrogruczolaki, które powodują objawy neurologiczne: ból głowy, postępującą utratę wzroku oraz niedoczynność przysadki. Jedynie kilka procent gruczolaków nie zawiera żadnych ziarnistości wydzielniczych i nie wydziela żadnych hormonów.

Naturalny przebieg większości gruczolaków jest łagodny, z niewielką dynamiką wzrostu. [Szczeklik 2011].

Należy mieć na uwadze fakt, iż część z rozpatrywanych wskazań zalicza się do chorób rzadkich (w nawiasie podano szacowaną częstość występowania x/100,000): grasiczak (0.25), rak rdzeniasty tarczycy (7), Mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 1 (11), Mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2 (2.9) czy czaszkogardlak (2). [Orphanet 2013]

Opis wnioskowanego świadczenia

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

U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd hamuje:

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

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

Wskazania zarejestrowane dla Sandostatin 50, 100, 200 μ g/ml

- Leczenie objawowe i w celu zmniejszenia stężenia hormonu wzrostu (GH) i IGF-1 w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające lub nieskuteczne. Stosowanie produktu leczniczego Sandostatin zaleca się również w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których leczenie operacyjne jest przeciwwskazane

bądź u pacjentów odmawiających poddania się takiemu leczeniu lub będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem pełnych efektów radioterapii.

- Łagodzenie objawów spowodowanych hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, takimi jak:
 - Rakowiaki z objawami zespołu rakowiaka,
 - VIPoma (nowotwory wydzielające polipeptydy jelitowe działające na naczynia),
 - Glukagonoma
 - Gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), zwykle z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy inhibitorów pompy protonowej lub leków selektywnie blokujących receptor H_2 ,
 - Insulinoma, w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym,
 - GRFoma.

Sandostatin nie jest lekiem przeciwnowotworowym i nie powoduje u tych pacjentów wyleczenia

- Nie poddające się leczeniu biegunki u pacjentów z AIDS.
- Zapobieganie powikłaniom po operacjach trzustki.
- Nagłe postępowanie w celu zahamowania krwawień lub zapobiegania nawrotom krwawień z żyłaków przełyku w przebiegu marskości wątroby. Produkt leczniczy Sandostatin jest stosowany w połączeniu ze specjalnym leczeniem, takim jak endoskopowa skleroterapia żyłaków.

Wskazania zarejestrowane dla Sandostatin LAR 10, 20, 30 mg

- Leczenie pacjentów z akromegalią:
 - Których stan jest zadowalająco kontrolowany leczeniem produktem Sandostatin podawanym podskórnie,
 - U których leczenie chirurgiczne lub radioterapia jest niewskazana lub nieskuteczna, lub będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego wyniku działania radioterapii.
- Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit lub trzustki, którzy zadowalająco reagują na leczenie produktem Sandostatin podawanym podskórnie:
 - Rakowiak z objawami zespołu rakowiaka,
 - VIPoma,
 - Glukagonoma,
 - Gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona),
 - Insulinoma, w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym,
 - GRFoma
- Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym

Wskazania, których dotyczy wnioszek

Rozpoznanie wg ICD-10:

C37 Nowotwór złośliwy grasicy

C73 Nowotwór złośliwy tarczycy

D44 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego

D44.0 Tarczycza

D44.1 Nadnercza

D44.2 Przytarczycze

D44.3 Przysadka

D44.4 Przewód nosowo-gardłowy

D44.5 Szyszynka

D44.6 Kłębek szyjny

D44.7 Ciała przyaortowe i inne ciała przyzwojowe

D44.8 Zajęcie szeregu gruczołów wydzielania wewnętrznego

D44.9 Gruczoły wydzielania wewnętrznego, nie określone źródło

Alternatywna technologia medyczna

Nowotwór złośliwy grasicy (C37):

wytyczne amerykańskie (NCCN) wskazują na zastosowanie obok oktreotydu (również typu LAR) w ramach II linii leczenia chemioterapii, takiej jak: etopozyd, pemetreksed, ifosfamid, 5-FU i leukoworynę, gemcytabina i paklitaksel. W zaleceniach ESMO w kontroli objawów rekomenduje się zastosowanie analogów somatostatyny, czyli m. in. lanreotydu.

Nowotwór złośliwy tarczycy (C73):

wytyczne PUO wskazują na rozważenie w nieoperacyjnym raku rdzeniastym zastosowania w farmakologicznym leczeniu uzupełniającym analogów somatostatyny, tj. lanreotydu obok oktreotydu). Wytyczne brytyjskie (BTA/RCP) wymieniają analogi somatostatyny (oktreotydy i lanreotydy) w leczeniu paliatywnym.

Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego (D44):

Zespół MEN-1: w przypadku choroby resztkowej lub nawrotu, poprawę przynieść może - analog somatostatyny (oktreotydy lub lanreotydy), interferon alfa (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami somatostatyny), napromieniowanie zewnętrzne, zastosowanie radiofarmaceutyków zawierających analog somatostatyny oraz streptozotocyna w skojarzeniu z fluorouracyłem i/lub doksorubicyną. W rzadkich przypadkach rakowiaki mogą reagować na skojarzone podawanie etopozydu i cisplatyny.

Zespół MEN-2: postępowaniem z wyboru, niezależnie od typu zespołu MEN-2, jest najczęściej wykonanie całkowitej tyreoidektomii z usunięciem węzłów chłonnych kompartmentu centralnego szyi. Napromieniowanie zewnętrzne jest, według niektórych autorów, stosowane niekiedy na etapie uogólnienia się procesu chorobowego. Chemioterapia z użyciem różnych cytostatyków przynosi poprawę u około 15–30% chorych. Innym kierunkiem leczenia zachowawczego jest wykorzystanie analogów somatostatyny (oktreotydy, lanreotydy) w przypadku wystąpienia objawów uogólnienia choroby (biegunka, napady zaczerwienienia, utrata masy ciała czy bóle kości). Analogi te niekiedy łączy się z interferonem alfa.

Guz chromochłonny: u chorych ze złośliwym guzem chromochłonnym należy dążyć do operacyjnego usunięcia guza w jak największym możliwym zakresie. Jest to postępowanie z wyboru umożliwiające wyleczenie pacjenta. W nieoperacyjnych i rozsianych złośliwych guzach chromochłonnych ważne miejsce w terapii zajmuje leczenie jodem radioaktywnym na nośniku MIBG. Dane dotyczące CTH złośliwych guzów chromochłonnych są niejednoznaczne. Najlepiej udokumentowanym postępowaniem chemioterapeutycznym jest schemat złożony z cyklofosfamidu, winkrystyny i dakarbazyny.

Eksperti kliniczni wymieniają wśród technologii alternatywnych: leczenie chirurgiczne, analogi somatostatyny długodziałające, chemioterapię, znakowane izotopowo analogi somatostatyny oraz radioterapię. Technologie odnoszą się do wszystkich wskazań.

Skuteczność kliniczna

Analiza przeprowadzona na potrzeby niniejszej rekomendacji obarczona jest pewnymi ograniczeniami:

- Brak jest wiarygodnych badań RCT, jedno włączone badanie RCT trwało tylko 2 dni.
- Większość z włączonych do analizy badań stanowiły serie przypadków – rozpatrywane wskazania należą do grupy rzadko występujących.
- Brak w większości włączonych badań wyników odnoszących się do klinicznie istotnych punktów końcowych w postaci OS czy PFS.

C37 Nowotwór złośliwy grasicy

Do analizy skuteczności oktreotydu w nowotworach złośliwych grasicy włączono 1 przegląd systematyczny: Falkson 2009 (analizujący 2 badania pierwotne: Loehrer 2004 i Palmieri 2002) oraz jedno badanie retrospektywne Longo 2012.

W badaniu prospektywnym Loehrer 2004 (N=38), odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł 5,3%, natomiast odpowiedzi częściowych 26,3%. Odsetek pacjentów z 2-letnim okresem przeżycia wyniósł 75,7%, natomiast mediana PFS 2 miesiące dla monoterapii oktreotydem oraz 9,2 mies. dla oktreotydu i prednizonu łącznie.

W badaniu prospektywnym Palmieri 2002 (N=16), odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł 6%, natomiast odpowiedzi częściowych 31%. Odsetek pacjentów z 2-letnim okresem przeżycia wyniósł 30%, odsetek pacjentów z 2-letnim przeżyciem bez progresji – 25%, natomiast mediana czasu przeżycia – 15 miesięcy.

W badaniu retrospektywnym Longo 2012 (N=12) stwierdzono: 25% odpowiedzi częściowych i brak odpowiedzi całkowitych. Mediana PFS wyniosła 8 miesięcy.

Autorzy przeglądu Falkson 2009 uznali, iż na podstawie zgromadzonych danych, oktreotydu może stanowić opcję terapeutyczną w przypadku choroby nawracającej.

C73 Nowotwór złośliwy tarczycy

Do analizy efektywności klinicznej oktreotydu w nowotworach złośliwych tarczycy włączono jedno badanie prospektywne Frank-Raue 1995 oraz 6 serii przypadków: Kohlfuerst 2006, Lupoli 1996, Zlock 1994, Modigliani 1992, Mahler 1990 i Modigliani 1989.

W badaniu prospektywnym Frank-Raue 1995 (N=7), w zakresie wystąpienia objawów klinicznych zaobserwowano 3/7 przypadki progresji i 1/7 przypadek częściowej remisji. Ocena stężenia kalcytoniny (marker guza) wykazała progresję u 5 pacjentów, częściową remisję u 1 pacjenta i małą odpowiedź u 1 pacjenta. Ocena stężenia CEA (marker guza) wykazała progresję u 3 pacjentów, brak zmian u 2 pacjentów i małą odpowiedź u 2 pacjentów. W zakresie zmian morfologicznych stwierdzono progresję u 2 pacjentów, brak zmian u 4 pacjentów i częściową remisję u 1 pacjenta.

W badaniach Kohlfuerst 2006 (N=8) oraz Zlock 1994 (N=6) u wszystkich pacjentów doszło do progresji choroby w trakcie leczenia. W badaniu Lupoli 1996 (N=8) przy jednoczesnym obniżeniu stężenia markerów guza (kalcytonina i CEA) nie obserwowano istotnych zmian w rozmiarze przerzutów. W badaniu Modigliani 1992 (N=14) nie stwierdzono związku pomiędzy podawaniem oktreotydu a zmianą poziomu kalcytoniny, jak również nie stwierdzono u pacjentów obiektywnych efektów przeciwnowotworowych działania oktreotydu, tylko u jednego pacjenta doszło do zmniejszenia szyjnych węzłów chłonnych (pacjent z wolno rozwijającym się MTC). U pozostałych pacjentów stwierdzono dalszy rozwój przerzutów.

W badaniu Mahler 1990 (N=3), spadkowy trend stężenia kalcytoniny utrzymywał się u 2 pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy i syndromem MEN IIa po 15 i 17 miesiącach, u jednego z nich stężenia CEA spadło do 84% wartości wyjściowej, natomiast u drugiego powróciło do wartości wyjściowej. U wszystkich pacjentów stwierdzono poprawę kliniczną: nastąpiło złagodzenie biegunki, a pacjenci przybrali na wadze. Po 3 mies. u 3-ej pacjentki (sporadyczna postać choroby) stwierdzono brak skuteczności leczenia - zmarła po 6 mies. od rozpoczęcia terapii.

W badaniu Modigliani 1989 (N=18) zaczerwienienie skóry poprawiło się u 4 na 5 pacjentów, natomiast biegunka u 2 na 9 pacjentów. Stężenie CT spadło u 8 na 18 pacjentów. Nie stwierdzono wpływu oktreotydu na stężenia CEA. Leczenie oktreotydem było dobrze tolerowane.

D44 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego

Do analizy skuteczności oktreotydu w leczeniu zespołu MEN włączono 3 serie przypadków: Burgess 1999, Faggiano 2008 oraz Mahler 1990.

W badaniu Faggiano 2008 (N=8) normalizację hiperkalcemii i hiperkalcurii stwierdzono odpowiednio u 75 i 62,5% pacjentów, zaobserwowano również znaczący wzrost fosforu w surowicy oraz proggu nerkowego dla fosforanów. Stężenie PTH w surowicy istotnie zmniejszyło się u wszystkich pacjentów, ale unormowało u 2 z nich.

W badaniu Burgess 1999 (N=5), u wszystkich pacjentów zaobserwowano spadek stężenia gastryny do maks. 25% wartości wyjściowej. U 3 pacjentów poziom stężenia podjednostki glikoproteiny

α unormował się. Przerzuty stwierdzone u 2 pacjentów uległy zmniejszeniu lub stabilizacji. W każdym przypadku stwierdzono poprawę objawową. Żaden z pacjentów nie doświadczył działań niepożądanych związanych ze stosowaniem oktreotydu.

W badaniu Mahler 1990 (N=3), spadkowy trend stężenia kalcytoniny utrzymywał się u 2 pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy i syndromem MEN IIa po 15 i 17 miesiącach, u jednego z nich stężenia CEA spadło do 84% wartości wyjściowej, natomiast u drugiego powróciło do wartości wyjściowej. U wszystkich pacjentów stwierdzono poprawę kliniczną: nastąpiło złagodzenie biegunki, a pacjenci przybrali na wadze.

Ponadto do grupy D44 włączono 1 badanie prospektywne Lamarre-Cliche 2001 (N=10), analizujące pacjentów z guzem chromochłonnym, niektórzy również z zespołem MEN2A czy zespołem Hippel Lindau. W badaniu tym (N=10), podawanie oktreotydu LAR nie wpłynęło znacząco na zmianę objawów, ciśnienia krwi, stężenia glukozy we krwi, stężenia katecholamin i chromograniny A w osoczu czy wydalanie metanefryny.

Do analizy efektywności klinicznej oktreotydu w leczeniu guzów chromochłonnych nadnerczy włączono jedno, krótkie badanie RCT Plouin 1995. W badaniu tym, podawanie oktreotydu w porównaniu do placebo nie miało wpływu na ciśnienie krwi, stężenie neuropeptydu Y w osoczu oraz stężenie katecholaminy w osoczu i moczu u pacjentów z guzem chromochłonnym. Odnotowano wzrost stężenia glukozy we krwi w grupie placebo (5,4 mmol/l) w porównaniu do grupy oktreotydu (7,8 mmol/l), $p < 0,01$.

D44.3 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego: przysadka

W badaniu kliniczno-kontrolnym Fusco 2012 (N=39) w zakresie oceny rozmiaru guza stwierdzono w grupie eksperymentalnej stabilizację u 81% oraz wzrost u 19% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej stabilizację u 47% a wzrost u 53% pacjentów. Nie zaobserwowano zmian w ocenie pola widzenia i czynności przysadki u jakiegokolwiek pacjenta.

W badaniu jednoramiennym Warnet 1997 (N=24), po 2 miesiącach poprawę w zakresie pola widzenia odnotowano u 9 pacjentów, spośród nich dodatkowo u 5 stwierdzono poprawę w zakresie ostrości widzenia. Po 2 miesiącach zaobserwowano również redukcje rozmiaru guza u 3 pacjentów, brak zmian w rozmiarze w przypadku 2 pacjentów oraz powiększenie guza u 1 pacjenta. Podawanie oktreotydu przerwano u 13 pacjentów z powodu braku skuteczności terapii.

Bezpieczeństwo stosowania

Do analizy bezpieczeństwa włączono badanie Loehrer 2004, w którym wyszczególniono ciężkie zdarzenia niepożądane występujące po podaniu oktreotydu w populacji pacjentów z zaawansowanym grasiczakiem lub rakiem grasicy. W ww. badaniu wśród najczęściej raportowanych działań niepożądanych w stopniu 3, 4 lub 5 były: hiperglikemia (16%), biegunka (8%), trombocytopenia (8%), anemia (8%) i inne – nieokreślone (10%). W przypadku pozostałych badań autorzy wymieniali niewielką liczbę łagodnych działań niepożądanych i/lub wskazywali na dobrą tolerancję na leczenie oktreotydem.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych wymienionych w ChPL a zgłaszanych w badaniach klinicznych bardzo często (częstotliwość $\geq 1/10$) należały: biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcia, gazy, ból głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia, ból w miejscu podania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskowane świadczenie stosowane w zleconych wskazaniach jest finansowane w ramach programu chemioterapii niestandardowej (informacja na podstawie zlecenia MZ).

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano danych liczbowych od NFZ, o które wystąpiono pismem z dnia 28.08.2013 r., znak AOTM-OT-431-34(3)/TG/2013.

Produkt leczniczy Sandostatin zawierający oktreotyd figuruje w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym na dzień 1 września 2013 r., w załącznikach:

- leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym - poziom odpłatności: ryczałt +dopłata pacjenta.

- leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym - poziom odpłatności: bezpłatnie.

W związku z nieotrzymaniem odpowiedzi na pismo skierowane do NFZ, nie możliwe jest określenie liczby pacjentów stosujących lek.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Dla nowotworów złośliwych grasicy odnaleziono 5 wytycznych, wszystkie zalecają oktreotyd, głównie w kontrolowaniu objawów. Dla nowotworów złośliwych tarczycy odnaleziono 6 wytycznych: 3 pozytywnie rekomendujące stosowanie oktreotydu w kontrolowaniu objawów i 3 negatywnie odnoszące się do jego stosowania w kontroli wzrostu guza. Dla nowotworów endokrynnych odnaleziono 8 wytycznych - wszystkie zalecające oktreotyd, m.in. w guzach chromochłonnych, przyzwojach, zespole MEN-1 związanym z guzami przysadki lub komórek trzustkowych, nieoperacyjnym pierwotnym zespołem MEN 1 lub z przerzutami, rakowiaków grasicy, nieoperacyjnych lub słabo zróżnicowanych NET.

Odnaleziono jedna rekomendacje refundacyjną (HAS 2001 i 2006), z pozytywną rekomendacją odnośnie zastosowania oktreotydu w leczeniu niesekrecyjnych gruczolaków.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.08.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Oktreotyd w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013”; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44 - rozumiany, jako wchodzący w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31 e ust. 1 art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr nr 217/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: oktreotyd w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 217/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: oktreotyd w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44.
2. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Nr: AOTM-OT-431-34/2013. Podanie oktreotydu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44.