



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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**
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-34/2013

Warszawa, 09 październik 2013

Zastosowane skróty:

ACTH – hormon adrenokortykotropowy

AIDS – zespół nabytego upośledzenia odporności

BAC – biopsja cienkoigłowa

CENTRAL (ang. The Cochrane Central Register of Controlled Trials) – rejestr badań klinicznych Cochrane

CGA (ang. chromogranin A) – chromogranina A

CGRP (ang. Calcitonin gene related peptide) – peptyd związany z genem kalcytoniny

CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) - kryteria klasyfikacji działań niepożądanych

DES – rozproszony układ endokrynnny

FSH (ang. follicle-stimulating hormone) – folikulotropina

GEP – nowotwory żołądkowojelitowo-trzustkowe

GH – hormon somatotropinowy

HbA1c – hemoglobina glikowana

IS – istotny statystycznie

LH – hormon luteinizujący

LILACS (port. Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde) – baza bibliograficzna literatury medycznej z krajów latynoamerykańskich

MEN – zespoły mnogich nowotworów endokrynnnych / mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza

MIBG (ang. metaiodobenzylguanidine) - metajodobenzylguanidyna

MR/MRI (ang. Magnetic Resonance Imaging) - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

MTC – (ang. *Medullary Thyroid Cancer*) rak rdzeniasty tarczycy

NFPA (ang. non-functioning pituitary adenoma) - niefunkcjonujący gruczolak przysadki

NS – nieistotny statystycznie

OS (ang. Overall Survival) – przeżycie całkowite

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PFS (ang. Progression Free Survival) – czas przeżycia wolny od progresji

QoL (ang. Quality of Life) – jakość życia

RECIST (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumour) – kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie

RTG – rentgenografia

TG - tyreoglobulina

TK – tomografia komputerowa

TRH – tyreoliberyna

TSH (ang. Thyroid-stimulating hormone) – tyreotropina

UI (fr. unité internationale) - jednostka międzynarodowa

USG – ultrasonografia

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny.....	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	13
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	13
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	13
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	14
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	16
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	16
2.3.1.	Interwencje	16
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	18
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	18
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek.....	19
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	19
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	20
2.3.2.	Komparatory	20
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	20
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję 20	
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	20
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	20
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	21
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	21
3.	Opinie ekspertów	22
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	23
4.1.	Rekomendacje kliniczne	23
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	25
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	26
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	29
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	30
6.1.	Analiza kliniczna	30
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	30
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	31
6.1.3.	Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych.....	31
6.1.4.	Wyniki analizy klinicznej	37
6.1.4.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	37
6.1.4.2.	Bezpieczeństwo	41

6.1.4.2.1. Inne odnalezione informacje.....	41
7. Podsumowanie.....	43
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	43
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	43
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	43
8. Załączniki.....	49
8.1. Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych.....	49
8.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań.....	51
9. Piśmiennictwo.....	52

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 09.08.2013 r., MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

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

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ: chemioterapii niestandardowej

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

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Minister Zdrowia zlecił ocenę niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej „mając na uwadze zagrożenie narażenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na nieuzasadnione wydatki.”

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

oktreotyd

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

C37 – Nowotwór złośliwy grasicy

C73 – Nowotwór złośliwy tarczycy

D44 – Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego

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

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Novartis Pharma GmbH

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. Ipsen Pharma - Somatuline Autogel (lanreotyd*)

Lanreotyd należy, obok oktreotydu do grupy analogów somatostatyny [PTOK_2011_NET]

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie Ministra Zdrowia (pismo z dnia 8 sierpnia 2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13) dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oktreotydu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013, tj.: kody C37; C73; D44.3; D44. wg ICD-10, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: pismem z dnia 23.09.2013 r., znak: AOTM-OT-431-28(2)/AB/2013 AOTM wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody 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 farmakoeconomicznej wykorzystane będą dostępne dane epidemiologiczne oraz dane będące w posiadaniu NFZ.

Zgoda na wyżej opisany sposób postępowania wpłynęła do AOTM w dniu 28.08.2013 r. pismem z dnia 28.08.2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13.

2.1. Problem zdrowotny

Zlecenie obejmuje grupę 4 kodów ICD-10. W przypadku kodu D44, uwzględniono również rozszerzenia.

C37 – Nowotwór złośliwy grasicy

C73 – Nowotwór złośliwy tarczycy

D44 – Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego:

- tarczyca (D44.0);
- nadnercza (D44.1);
- przytarczyce (D44.2);
- przewód nosowo-gardłowy (D.44.4);
- szyszynka (D.44.5);
- kłębek szyjny (D.44.6);
- ciała przyaortowe i inne ciała trzyczwojowe (D44.7);
- zajęcie szeregu gruczołów wydzielania wewnętrznego (D44.8);
- gruczoły wydzielania wewnętrznego, nieokreślone (D44.9);

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

Tabela 1. Opis wskazań

Opis	Guzy grasicy	Rak tarczycy	Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego	Guzy przysadki
Klasyfikacja	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) [Antczak 2010].	Rak tarczycy to nowotwór złośliwy wywodzący się z: <ul style="list-style-type: none"> • komórek pęcherzykowych tarczycy: <ul style="list-style-type: none"> - 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) [Szczekliak 2011].	Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego (endokrynne) stanowią grupę rozrostowych chorób związanych z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych. Zalicza się do nich nowotwory wywodzące się z: <ul style="list-style-type: none"> • 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 endokrynnego (DES, <i>diffuse endocrine system</i>) w obrębie układu pokarmowego (guzy neuroendokrynne trzustki i innych części układu pokarmowego) i oddechowego (rakowiaki typowe i atypowe, drobnokomórkowy rak i wielkokomórkowy rak neuroendokrynny) oraz w innych lokalizacjach (np. grasicca, 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) [PUO 2011].	ze względu na inwazyjność miejscową i złośliwość: <ul style="list-style-type: none"> • gruczolak (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 – αSU (<30%), nieczynny hormonalnie (kilka %); guzy mieszane, wydzielające więcej niż jeden hormon (najczęściej GH i prolaktynę), stanowią ok. 25% wszystkich gruczolaków; • rak (bardzo rzadki) [Szczekliak 2011].
Epidemiologia	Guzy grasicy stanowią ok. 20% guzów śródpiersia przedniego u dorosłych. Występuje z częstością 0,15/100 000, najczęściej w 3. i 4. dekadzie życia	Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczolów wydzielania dokrewnego. Zapadalność wynosi ok. 7,3 u kobiet i 1,7/100 000/rok u mężczyzn. W Polsce rocznie obserwuje się > 1700 nowych	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	Gruczolaki przysadki stanowią ok. 10% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych. 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 [Szczekliak

	[Szczeklik 2011, Antczak 2010].	zachorowań [Szczeklik 2011].	przekracza 1/10 ⁵ . Wszystkie nowotwory układu endokrynnego spełniają definicję nowotworu rzadkiego (częstość występowania < 6/10 ⁵) [PUO 2011].	2011].
Etiologia i patogeneza	Brak danych.	Jedynym udowodnionym czynnikiem ryzyka jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące, szczególnie w dzieciństwie. Ok. 1/4 przypadków raka rdzeniastego jest dziedziczna i wynika z aktywującej mutacji zarodkowej genu RET [Szczeklik 2011].	Nowotwory endokryne dzielą się na sporadyczne lub dziedziczne tzn. związane z zespołami mnogich nowotworów endokrynnych (MEN). W związku z tym wyróżnia się następujące nowotwory endokryne: rakowiaki, wyspiaki, guzy chromochłonne, neuroendokryne 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 endokryne należą: zespół von Hippela i Lindaua – naczyńniaki OUN, guzy chromochłonne, zespół guzów chromochłonnych i przyzwojaków – nieczynne przyzwojaki albo guzy chromochłonne [PUO 2011, Szczeklik 2011].	Gruczolaki przysadki to guzy monoklonalne, powstałe w wyniku mutacji pojedynczej komórki. Często prowadzą do nadczynności przysadki, rzadziej do jej niedoczynności [Szczeklik 2011].
Obraz kliniczny	W połowie przypadków przebiega bezobjawowo i wykrywany jest przypadkowo. U ok. 35% chorych 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 plastykowej [Szczeklik 2011].	Obraz kliniczny nie jest charakterystyczny. U części chorych wskutek przerzutów powiększone są węzły chłonne szyjne. Szybki wzrost guzka, jego wzmoczona konsystencja, nieprzesuwalność względem podłoża lub chryпка 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 [Szczeklik 2011].	Guzy 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, błądź skóry, drżenie mięśniowe, uczucie niepokoju, hipotensję ortostatyczną (guz chromochłonny), nasilenie hiperkalcemii, hipofosfatemii (nowotwory przytarczyc) [Szczeklik 2011], wodogłowie (szyszniak zarodkowy) [PUO 2011]. W ok. 60% przypadków w chwili rozpoznania nowotworu nadnercza obecne są przerzuty do węzłów chłonnych i/lub odległych	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 hiperkortyzolemia). Guzy wydzielające hormony glikoproteinowe lub ich wolne podjednostki, prowadzą najczęściej do objawów niedoczynności przysadki, a w przypadku wydzielania TSH – nadczynności tarczycy.

			narządów (wątroby, płuca) [PUO 2011].	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 [Szczekliki 2011].
Diagnostyka	Badania obrazowe (RTG klatki piersiowej, TK) i badania inwazyjne (biopsja, mediastinoskopia, wideo torakoskopia) [Antczak 2010].	USG, BAC pod kontrolą USG, badanie histologiczne, biopsja, scyntygrafia z użyciem ¹³¹ I tarczycy lub całego ciała, badania laboratoryjne, w tym stężenie kalcytoniny w surowicy, badanie immunohistochemiczne [Szczekliki 2011]	Badania obrazowe (USG, TK, MR), laboratoryjne, w tym hormonalne, biopsja – guz nadnercza. Badania genetyczne (guz chromochłonny, szyszyniak zarodkowy) [Szczekliki 2011].	Guzy przysadki rozpoznaje się na podstawie obrazowania (MR) i oceny wydzielania hormonów (testy czynnościowe) [Szczekliki 2011].
Leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • operacyjne (tymektomia), • radioterapia adjuwantowa (w przypadku guzów masywnych lub miejscowo inwazyjnych, gdy nie udało się przeprowadzić resekcji radykalnej), • chemioterapia (na bazie cisplatyny) [Antczak 2010]. 	<ul style="list-style-type: none"> • operacyjne (radykalne, reoperacja), • jodem promieniotwórczym (uzupełniająca, radykalne lub paliatywne), • hormonalne L-tyroksyną (substytucyjne, supresyjne), • radioterapia (radykalna, paliatywna), • chemioterapia (doksorubicyna, leki celowane molekularnie, w tym inhibitory kinaz tyrozynowych, izotopy z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków) [Szczekliki 2011, PUO 2011]. 	<ul style="list-style-type: none"> • operacyjne (nowotwory przytarczyc, nadnerczy, szyszynki), • radioterapia (zastępcza lub uzupełniająca w nowotworze nadnercza, szyszynki, nosowej części gardła), • chemioterapia (wielolekowa, np. z mitotanem w nowotworze nadnercza, cisplatyną w nowotworze nosowej części gardła), • obserwacja (guzy nadnercza), • leczenie objawowe, np. glikokortykoidami – niedoczynność kory nadnerczy lub łagodzące skutki nadmiaru parathormonu – nowotwory przytarczyc [PUO 2011, Szczekliki 2011]. 	<ul style="list-style-type: none"> • farmakologiczne: leki dopaminergiczne (guz prolaktynowy), analogi somatostatyny o przedłużonym działaniu przygotowujące do resekcji (guzy produkujące GH i TSH), inhibitory steroidogenezy nadnerczowej (guz wydzielający ACTH) lub w przypadku braku zgody pacjenta, przeciwwskazań do leczenia operacyjnego lub małym prawdopodobieństwie skuteczności zabiegu (guzy somatostatynowe), • operacyjne (hormonalnie czynne gruczolaki z objawami akromegalii lub choroby Cushinga, guzy gonadotropinowe, tyreotropinowe, nieczynne hormonalnie makrogruczolaki), • radioterapia (w guzach nieoperacyjnych lub nieusuniętych doszczętnie) [Szczekliki 2011].
Rokowanie i naturalny przebieg	Grasiczak jest nowotworem złośliwym o powolnym przebiegu, postać naciekająca rokuje gorzej [Szczekliki 2011]. 5 lat po leczeniu chirurgicznym przeżywa < 40% osób. Do wznowy miejscowej dochodzi	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	W przypadkach guzów łagodnych rokowanie jest pomyślne. 5 lat od rozpoznania raka nadnercza przeżywa na ogół < 20% chorych [Szczekliki 2011].	Naturalny przebieg większości gruczolaków jest łagodny, z niewielką dynamiką wzrostu. Ryzyko przejścia mikrogruczolaka (średnica < 1 cm) w makrogruczolaka (średnica ≥ 1 cm) w ciągu 10 lat wynosi ok. 7%. Osoby z nieleczoną akromegalią mają krótszą średnio o 10 lat przewidywaną długość życia, a śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i

	<p>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 [Antczak 2010].</p>	<p>niejodochwytnych przerzutów odległych. Nieleczony rak brodawkowy 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 [Szczeklik 2011].</p>		<p>chorób nowotworowych jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Umieralność osób z chorobą Cushinga jest 4-krotnie większa niż w populacji ogólnej, a połowa nieleczonych umiera z powodu powikłań hiperkortyzolemii w ciągu 5 lat trwania choroby [Szczeklik 2011].</p>
--	--	---	--	---

Tabela 2. Dane epidemiologiczne wg Krajowego Rejestru Nowotworów [KRN 2013].


Jednostka chorobowa	Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2011 r.		2010 r.		2009 r.	
			Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
Nowotwór złośliwy grasicy (C37)	Zachorowania	Liczba	bd	bd	23	28	18	22
		Współczynnik standaryzowany*	bd	bd	0,1	0,1	0,1	0,1
	Zgony	Liczba	7	2	11	6	6	10
		Współczynnik standaryzowany*	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
Nowotwór złośliwy tarczycy (C73)	Zachorowania	Liczba	bd	bd	384	1808	359	1712
		Współczynnik standaryzowany*	bd	bd	1,5	6,7	1,5	6,5
	Zgony	Liczba	66	149	74	187	87	174
		Współczynnik standaryzowany*	0,2	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4

*na 100 000 mieszkańców.

Według portalu Orphanet, 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]

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 3. Skutki następstw choroby wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Przedwczesny zgon	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	Niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa)	Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	Obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany obok	Uzasadnienie
Prof. Andrzej Lewiński	x	x	x	x	x	-
	x		x	x		Poprzez zahamowanie czynności hormonalnej, lek poprawia jakość życia, a zastosowany w objawach zagrażających życiu może być lekiem ratującym życie

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Oktreotyd

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony hamujące wzrost.

Kod ATC: H01CB02

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 zwierząt oktreotyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, wykazując większą selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu.

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 arginina,
- 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 hipersekrecji hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią)

[ChPL Sandostatin]

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Tabela 4. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	Uzasadnienie
Prof. Andrzej Lewiński		x	x	x	-
		x		x	Poprzez zahamowanie czynności hormonalnej, lek poprawia jakość życia, a zastosowany w

					objawach zagrażających życiu może być lekiem ratującym życie
--	--	--	--	--	--

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Tabela 5. Świadczenia alternatywne w świetle wybranych wytycznych klinicznych i/lub piśmiennictwa

<p>C37 – Nowotwór złośliwy grasicy</p> <p>NCCN II linia chemioterapii: etopozyd, pemetreksed, ifosfamid, oktreotyd (włączając LAR) +/- prednizon, 5-FU i leukoworyna, gemcytabina, paklitaksel.</p> <p>PUO Rozsiew rakowiaka grasicy: interferon, 131I-MIBG Grasiczak inwazyjny: w zależności od stopnia zaawansowania grasiczaka: stopień I — doszczętne leczenie chirurgiczne; stopień II — doszczętne leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia uzupełniająca u części chorych; stopień III — doszczętne lub cytoredukcyjne leczenie chirurgiczne + radioterapia uzupełniająca + poprzedzająca chemioterapia; stopień IVA i IVB — chirurgiczne leczenie zmniejszające masę guza + poprzedzająca CTH + + uzupełniająca RTH bądź jedynie paliatywne leczenie CTH lub RTH. Chemioterapię stosuje się jako leczenie uzupełniające po zabiegu operacyjnym, leczenie indukcyjne (neoadiuwantowe) w przypadku guzów nieoperacyjnych, część leczenia skojarzonego RTH i CTH oraz leczenie podstawowe. Największą skuteczność w monoterapii uzyskują cisplatyna i ifosfamid. Dotychczas nie przeprowadzono badań prospektywnych dotyczących porównania leków stosowanych w monoterapii z leczeniem wielolekowym. Istnieją również rozbieżne opinie dotyczące zasadności stosowania kortykosteroidów w ramach protokołów leczniczych. U dzieci najczęściej stosowane są następujące schematy CTH wielolekowej: ADOC (doksorubicyna, cisplatyna, winkrystyna, cyklofosfamid), PAC (cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid), VIP (etopozyd, ifosfamid i cisplatyna) i PE (cisplatyna i etopozyd). Obecnie podejmowane są również próby leczenia grasiczaków inwazyjnych za pomocą karboplatyny z paklitaksellem oraz — w guzach z dodatnią ekspresją c-kit — imatinibem. [Balcerska 2011]</p>
<p>C73 – Nowotwór złośliwy tarczycy</p> <p>PUO Leczenie izotopowe ¹³¹I na nośn ku meta-jodobenzylgwanidyny oraz farmakologiczne leczenie uzupełniające (analogi somatostatyny) może być rozważane w nieoperacyjnym raku rdzeniastym różnicowane raki tarczycy u dzieci (rak brodawkowaty, pęcherzykowy, rdzeniasty): leczenie operacyjne</p> <p>BTA / RCoP* analogi somatostatyny w leczeniu paliatywnym</p>
<p>D44 – Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego (z rozszerzeniami, w tym D44.3)</p>

PUO

Guz chromochłonny (*pheochromocytoma*): Leczenie operacyjne. 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. Leczenie złośliwego guza chromochłonnego nieoperacyjnego i/lub rozsiań: W nieoperacyjnych i rozsiańych złośliwych guzach chromochłonnych ważne miejsce w terapii zajmuje leczenie jodem radioaktywnym na nośniku MIBG. Dane dotyczące CTH złośliwych guzów chromochłonnych są niejednoznaczne. Podkreśla się stosunkowo niski odsetek odpowiedzi oraz krótki czas jej trwania. Dlatego kieruje się na nią jedynie pacjentów z chorobą rozsiańą lub w fazie progresji, którzy nie odpowiadają na terapię izotopową. Najlepiej udokumentowanym postępowaniem chemioterapeutycznym jest schemat złożony z cyklofosfamidu, winkrystyny i dakarbazyny [Balcerska 2011].

MEN-1: choroba resztkowa lub nawrót, poprawę przynieść może - analog somatostatyny (oktreotyd lub lanreotyd), interferon alfa (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami somatostatyny), napromieniowanie zewnętrzne, zastosowanie radiofarmaceutyków zawierających analog somatostatyny oraz streptozotocyna w skojarzeniu z fluorouracylem i/lub doksorubicyną. W rzadkich przypadkach rakowiaki mogą reagować na skojarzone podawanie etopozydu i cisplatyny [Krysiak 2012a]

MEN-2: postępowaniem z wyboru w leczeniu omawianej choroby, niezależnie od typu zespołu MEN-2, jest najczęściej wykonanie całkowitej tyreoidektomii z usunięciem węzłów chłonnych kompartmentu centralnego szyi. Należy pamiętać, że w przypadku równoczesnej obecności raka rdzeniastego i guza chromochłonnego, adrenalectomia – ze względu na ryzyko przełomu nadnerczowego – musi zawsze poprzedzać tyreoidektomię. Po usunięciu tarczycy zaleca się stosowanie jedynie substytucyjne, nie zaś supresyjne dawki L-tyroksyny.

Napromieniowanie zewnętrzne jest, według niektórych autorów, stosowane niekiedy na etapie uogólnienia się procesu chorobowego. W grupie pacjentów zwiększonego ryzyka (choroba resztkowa, zajęcie węzłów chłonnych, naciek nowotworowy przekraczający gruczoł tarczowy), zdaniem zwolenników takiego postępowania, ma ono zmniejszać częstość i (lub) stopień zajęcia węzłów chłonnych. Sam jednak nowotwór pozostaje niewrażliwy na radioterapię.

Chemioterapia z użyciem różnych cytostatyków (doksorubicyna, dakarbazyna, cisplatyna, etopozyd, fluorouracyl czy winkrystyna) przynosi poprawę u około 15–30% chorych.

Innym kierunkiem leczenia zachowawczego jest wykorzystanie analogów somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) w przypadku wystąpienia objawów uogólnienia choroby (biegunka, napady zaczerwienienia, utrata masy ciała czy bóle kości). Analogi te niekiedy łączy się – podobnie jak w terapii guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego – z interferonem alfa. [Krysiak 2012b]

Nowotwory występujące w przebiegu zespołu MEN-1 [GE 2012]

Gastrinoma: metody skuteczne w niektórych przypadkach: chemioterapia streptozotocyną i 5-FU; terapia hormonalna lanreotydem; embolizacja tętnicy wątrobowej; interferon; chirurgiczne usunięcie guza

Insulinoma: leczenie chirurgiczne

Glukagonoma: skutecznie u niektórych pacjentów: lanreotyd lub chemioterapia streptozotocyną i 5-FU lub dimethyltriazeno-imidazol carboksamid. Embolizacja tętnicy wątrobowej stosowana w leczeniu przerzutów

VIPoma: Leczenie chirurgiczne VIPomy zlokalizowanej w ogniu trzustki

Guzy przysadki:

Gruczolaki niewydzielające (w niniejszym raporcie zaliczono je do grupy D44.3): w przypadku farmakoterapii analogi somatostatyny (wg Zgliczyński 2011, leczenie podobne do gonadotropinomy)

Prolaktinoma – agoniści dopaminy; somatotropinoma – lanreotyd lub selektywna transfenoidalna hipofizektomia, wraz z radioterapią zarezerwowaną dla nieoperacyjnych guzów rezidualnych.

Rakowiak: leczenie chirurgiczne. W przypadku guzów nieoperacyjnych lub choroby z przerzutami: radioterapia lub chemioterapia (cisplatyna, etopozyd). Lanreotyd (i oktreotyd) – poprawa objawów i regresja w przypadku niektórych guzów.

*British Thyroid Association/Royal College of Physicians

Tabela 6. Świadczenia alternatywne w świetle opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Świadczenia alternatywne
C37 – Nowotwór złośliwy grasicy	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie chirurgiczne • analogi somatostatyny długodziałające, • chemioterapia, • znakowane izotopowo analogi somatostatyny, • radioterapia.
C73 – Nowotwór złośliwy tarczycy	
D44 – Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczolów wydzielania wewnętrznego (z rozszerzeniami, w tym D44.3)	

Leki refundowane, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym, obejmujące zleczone wskazania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Leki refundowane, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym, obejmujące zleczone wskazania

ICD-10	C37	C73	D44 wraz z rozszerzeniami

lek	<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatinum • Cisplatinum • Cyklofosfamidum • Dacarbazinum • Doxorubicinum • Etoposidum • Ifosfamidum • Vinblastinum • Vincristinum • Vinorelbinum 	<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatinum • Cisplatinum • Cyklofosfamidum • Dacarbazinum • Doxorubicinum • Etoposidum • Ifosfamidum • Vinblastinum • Vincristinum • Vinorelbinum 	<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatinum • Cisplatinum • Cyklofosfamidum • Dacarbazinum • Doxorubicinum • Etoposidum • Ifosfamidum • Vinblastinum • Vincristinum • Vinorelbinum <p>oraz dodatkowo Methotrexatum w ramach: D44.4 PRZEWÓD NOSOWO-GARDŁOWY D44.5 SZYSZYŃKA D44.6 KŁĘBEK SZYJNY</p>
-----	---	---	---

Źródło: Załącznik C do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. (poz. 31). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej zamieszczono tabelę dotyczącą chorobowości, zapadalności i liczby pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku. Dane przekazane przez eksperta – [REDAKTOWANE]

Tabela 8. Chorobowość, zapadalność i liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku

	C.37 nowotwór złośliwy grasicy (NETG1 i G2)	C.73 nowotwór złośliwy tarczycy (Rak rdzeniasty tarczycy)	D.44 nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczolów wydzielania wewnętrznego	D.44.3 nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczolów wydzielania wewnętrznego: przysadka
Chorobowość	0,5 – 2 / mln	1 – 2 / 100 000	Kilkanaście w ciągu roku	-
Zapadalność	Kilka / rok	100 – 200 / rok	kilkanaście	Kilka – kilkanaście w ciągu roku
Liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku	kilka	kilka	kilkanaście	kilka

Komentarz eksperta: Podawane wartości są oszacowaniem własnym. Wskazania do stosowania oktreotydu nie dotyczą innych postaci raka tarczycy poza rakiem rdzeniastym – dla leczenia objawów klinicznych (biegunki).

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

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Tabela 9. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Substancja czynna	oktreotydu	
Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość	Sandostatin 50 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań (s.c) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.) Sandostatin 100 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań (s.c) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.) Sandostatin 200 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań (s.c) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.)	Sandostatin LAR 10 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań Sandostatin LAR 20 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań Sandostatin LAR 30 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

opakowania		
Droga podania	Podanie podskórne Infuzja dożylna	Wstrzyknięcie domięśniowe Sandostatin LAR jest długo działającym wstrzyknięciem depot zawierającym oktreotydy. Proszek (m krogranulki do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań) należy dodać do rozpuszczalnika bezpośrednio przed wstrzyknięciem domięśniowym

Według eksperta klinicznego – ██████████, dawkowanie oktreotydu wynosi 600 mg/d, a czas leczenia wynosi 2 tygodnie. Informacje te odnoszą się do wskazań: C.37, C.73 i D.44.3.

Tabela 10. Mechanizm działania

Sandostatin	Sandostatin LAR
<p>U pacjentów z akromegalią Sandostatin zmniejsza stężenie GH i IGF-1 w osoczu. U około 90% pacjentów uzyskuje się zmniejszenie stężenia GH o 50% i więcej. U około 50% leczonych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia GH w surowicy poniżej 5 ng/ml. U większości pacjentów Sandostatin znacząco zmniejsza nasilenie objawów chorobowych, takich jak: bóle głowy, obrzęk skóry i tkanek miękkich, nadmierne pocenie się, bóle stawów, parestezje. U chorych z makrogruczolakami przysadki leczenie produktem Sandostatin może prowadzić do zmniejszenia masy guza.</p> <p>U pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki produkt leczniczy Sandostatin na skutek różnorodnych właściwości hormonalnych, modyfikuje wiele objawów klinicznych. Poprawę kliniczną i ustępowanie objawów obserwowanych u pacjentów, u których, mimo wcześniejszego stosowania innych sposobów leczenia, takich jak: zabieg operacyjny, embolizacja tętnicy wątrobowej i różne rodzaje chemioterapii, np. streptozotocyną i 5-fluorouracyłem, utrzymywały się objawy chorobowe związane z guzem.</p>	<p>U pacjentów z akromegalią Sandostatin LAR, postać farmaceutyczna oktreotydu przeznaczona do wielokrotnego stosowania co 4 tygodnie, zapewnia stałe stężenie oktreotydu w surowicy, zmniejszając w ten sposób stężenie hormonu wzrostu (GH) i normalizując stężenie IGF-1 w surowicy u większości pacjentów. U większości pacjentów produkt leczniczy Sandostatin LAR znacznie zmniejsza nasilenie objawów chorobowych, takich jak: bóle głowy, nadmierne pocenie się, parestezje, zmęczenie, ból kości i stawów i zespół cieśni nadgarstka. W przypadkach uprzednio nielezionej akromegalii u pacjentów z gruczolakami przysadki, wydzielającym hormon wzrostu, podawanie produktu leczniczego Sandostatin LAR prowadziło do zmniejszenia objętości guza o > 20% u znacznego odsetka pacjentów (50%).</p> <p>U pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki produkt leczniczy Sandostatin LAR prowadzi do trwałego opanowania objawów związanych z chorobą podstawową.</p>
Działanie produktu leczniczego Sandostatin w różnych typach guzów	Działanie produktu leczniczego Sandostatin LAR w różnych typach guzów
<p>Rakowiaki Stosowanie oktreotydu może doprowadzić do zmniejszenia objawów choroby, szczególnie takich, jak nagle zaczerwienienie skóry twarzy i biegunka. W wielu przypadkach towarzyszy temu zmniejszenie stężenia serotoniny w osoczu i zmniejszenie wydalania kwasu 5-hydroksyindoloocetowego z moczem.</p>	
<p>VIPoma Guzy te charakteryzują się nadmiernym wytwarzaniem wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP). W większości przypadków stosowanie produktu leczniczego Sandostatin/Sandostatin LAR łagodzi przebieg ostrej biegunki wydzielniczej, będących typowym objawem tej choroby, co w rezultacie daje poprawę jakości życia. Jednocześnie obserwuje się zmniejszenie zaburzeń elektrolitowych, np. hipokaliemii, co umożliwia zaprzestanie podawania płynów i elektrolitów, zarówno dojelitowo, jak i pozajelitowo. U niektórych pacjentów tomografia komputerowa wskazuje na spowolnienie lub zatrzymanie wzrostu guza, a nawet zmniejszenie jego rozmiarów, co dotyczy zwłaszcza przerzutów do wątroby. Poprawie klinicznej z reguły towarzyszy zmniejszenie w osoczu stężenia wazoaktywnego peptydu jelitowego, aż do wartości prawidłowych.</p>	
<p>Glukagonoma U większości pacjentów podawanie produktu leczniczego Sandostatin/Sandostatin LAR powoduje wyraźną poprawę zmian skórnych, występujących w postaci charakterystycznego dla tej choroby nekrolitycznego rumienia wędrującego. Oktreotydy w niewielkim stopniu wpływa na pojawiającą się często w tych przypadkach łagodną cukrzycę i zazwyczaj jego stosowanie nie zmniejsza zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe. Oktreotydy łagodzi przebieg biegunki, co sprzyja zwiększeniu masy ciała. Podanie oktreotydu często prowadzi do natychmiastowego zmniejszenia stężenia glukagonu w osoczu. Działanie to nie utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia, mimo stałej poprawy klinicznej.</p>	
<p>Gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona – ZZE) Wprawdzie podawanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej lub leków selektywnie blokujących receptor H₂ pozwala zapobiegać nawrotom choroby wrzodowej, spowodowanej stałym, nadmiernym wydzielaniem soku żołądkowego pod wpływem stymulacji gastryną, jednak całkowicie nie można jej opanować. Stosowanie wspomnianych leków nie łagodzi także przebiegu biegunek, które często występują w ZZE. Podawanie samego oktreotydu lub leczenie skojarzone z lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej lub lekami selektywnie blokującymi receptor H₂ może zmniejszyć nadmierne wydzielanie soku żołądkowego i złagodzić objawy choroby, w tym biegunkę. Złagodzone mogą być również inne objawy, spowodowane prawdopodobnie wydzielanymi przez guz peptydami, np. nagle zaczerwienienie skóry twarzy. U niektórych pacjentów uzyskuje się zmniejszenie stężenia gastryny w osoczu.</p>	
<p>Insulinoma Stosowanie produktu leczniczego Sandostatin/Sandostatin LAR prowadzi do zmniejszenia stężenia krążącej insuliny, jednakże działanie to może być krótkotrwałe (około 2 godzin). U chorych z guzami, zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, oktreotydy może być pomocny w przywróceniu i utrzymaniu prawidłowego stężenia glukozy we krwi przed operacją. U chorych z łagodnymi lub złośliwymi nieoperacyjnymi guzami można skuteczniej utrzymywać właściwe stężenie glukozy we krwi, nawet bez jednoczesnego trwałego zmniejszenia stężenia insuliny we krwi.</p>	
GRFoma	

<p>Są to rzadko występujące guzy, wytwarzające tylko czynnik uwalniający hormon wzrostu (GRF) lub GRF razem z innymi czynnymi peptydami. Oktreotydu powoduje ustępowanie zmian i objawów typowych dla akromegalii. Wynika to prawdopodobnie z hamowania uwalniania GRF i GH, co w rezultacie może również prowadzić do zmniejszenia objętości powiększonej przysadki mózgowej.</p>	
<p>U pacjentów z nie poddającymi się leczeniu biegunkami w przebiegu zespołu nabytego upośledzenia odporności (AIDS) produkt leczniczy Sandostatin hamuje biegunkę lub zmniejsza jej nasilenie u około jednej trzeciej pacjentów, u których leczenie z zastosowaniem leków przeciwbakteryjnych (lub przeciwbiegunkowych jest nieskuteczne.</p> <p>U pacjentów operowanych z powodu chorób trzustki podawanie produktu leczniczego Sandostatin w okresie przed- i pooperacyjnym zmniejsza częstotliwość występowania typowych powikłań pooperacyjnych (np. przetoka trzustkowa, ropień trzustki z rozwijającą się następnie posocznicą, pooperacyjne ostre zapalenie trzustki).</p> <p>U pacjentów z krwawieniami z żyłaków przelyku w przebiegu marskości wątroby, podawanie produktu leczniczego Sandostatin i jednocześnie zastosowanie specjalnego leczenia (np. skleroterapia żyłaków) pozwala lepiej opanować krwawienia, zapobiega wczesnym nawrotom krwawień, zmniejsza liczbę niezbędnych przetoczeń krwi oraz zwiększa 5-dniowy wskaźnik przeżycia. Pomimo że dokładny mechanizm działania oktreotydu nie jest w pełni wyjaśniona, uważa się, że zmniejsza on trzewny przepływ krwi poprzez hamowanie hormonów działających na naczynia (np. VIP, glukagon).</p>	<p>Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym. Randomizowane, podwójnie ślepe badanie III fazy kontrolowane placebo (PROMID) wykazało, że produkt Sandostatin LAR hamuje rozwój guza u pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi środkowego odcinka prajelita. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do progresji (time to progression, TTP) guza lub zgon związany z guzem. W analizie populacji ITT odnotowano 26 i 41 progresji lub zgonów związanych z guzem odpowiednio w grupie otrzymującej Sandostatin LAR i placebo (HR=0,32; 95%CI [0,19-0,55]; p=0,000015). W analizie populacji PP, z której pod koniec terapii wykluczono dodatkowych pacjentów, progresję lub zgon związany z guzem odnotowano w 19 i 38 przypadkach odpowiednio w grupie przyjmującej Sandostatin LAR i w grupie placebo (HR=0,24; 95%CI [0,13-0,45]; p=0,000036). Obserwowano podobny efekt leczenia u pacjentów z hormonalnie czynnymi (HR=0,23; 95%CI [0,09-0,57]) i nieczynnymi guzami (HR=0,25; 95%CI [0,10-0,59]). Po 6 miesiącach leczenia stabilizację choroby obserwowano u 66% pacjentów z grupy otrzymującej Sandostatin LAR i 37% pacjentów z grupy placebo.</p>

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 11. Dane rejestracyjne dla Sandostatinu i Sandostatinu LAR

Produkt leczniczy	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Daty wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia
Sandostatin 50 µg/ml	R/0427	28.12.1993 / 11.03.1999 / 30.04.2004 / 29.04.2005
Sandostatin 100 µg/ml	R/0429	28.12.1993 / 11.03.1999 / 30.04.2004 / 29.04.2005
Sandostatin 200 µg/ml	R/0428	28.12.1993 / 11.03.1999 / 30.04.2004 / 29.04.2005
Sandostatin LAR 10 mg	4597	24.11.1999 / 21.01.2005 / 19.01.2006 / 21.07.2008
Sandostatin LAR 20 mg	4596	24.11.1999 / 14.01.2005 / 19.01.2006 / 21.07.2008
Sandostatin LAR 30 mg	4595	24.11.1999 / 18.01.2005 / 19.01.2006 / 21.07.2008

[ChPL Sandostatin, ChPL Sandostatin LAR]

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Sandostatin 50, 100, 200 µg/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 H₂,
 - 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.

Źródło: Charakterystyki Produktów Leczniczych: Sandostatin 50 µg/ml, Sandostatin 100 µg/ml, Sandostatin 200 µg/ml

Sandostatin LAR 10, 20, 30 mg

- Leczenie pacjentów z akromegalią:
 - Których stan jest zadowalająco kontrolowany leczeniem produktem Sandostatin podawanym podskórnym,
 - 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 podskórnym:
 - 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 przjelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym

Źródło: Charakterystyki Produktów Leczniczych: Sandostatin LAR 10mg, Sandostatin LAR 20 mg, Sandostatin LAR 30 mg

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Rozpoznanie wg ICD-10:

C37 Nowotwór złośliwy grasicy

C73 Nowotwór złośliwy tarczycy

D44 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego

D44.0 Tarczyca

D44.1 Nadnercza

D44.2 Przytarczyce

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

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Wskazania rejestracyjne podano w Pkt. 2.3.1.2. Brak informacji o innych, akceptowalnych klinicznie wskazaniach.

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Aktualnie, świadczenie jest finansowane w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dotychczas, w podanych wskazaniach świadczenie nie było przedmiotem oceny w Agencji.

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 12. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Imię i nazwisko eksperta	Opinia
Prof. Andrzej Lewiński	„Technologie medyczne stosowane w Polsce we wskazaniach podanych na początku formularza to przede wszystkim leczenie operacyjne . Stosowanie oktreotydu zwłaszcza w formach długodziałających dotyczy leczenia chorych z guzami przedniego płata przysadki, jako formy przygotowania do zabiegu operacyjnego lub terapii stabilizującej proces chorobowy, a to w przypadku przeciwwskazań lub nieskuteczności leczenia radykalnego (tj. leczenia operacyjnego i/lub radioterapii). Należy wspomnieć również o ewentualnym zastosowaniu krótkodziałających preparatów powyższego leku w przełomach w przebiegu rakowiaka.”
	„Leczenie operacyjne, analogi somatostatyny długodziałające, chemioterapia, znakowane izotopowo analogi somatostatyny, inne np. radioterapia. W/w technologie służą jednak do opanowania lub zahamowania ekspansji nowotworu. Oktreotyd jest lekiem wskazanym dla zahamowania jego czynności hormonalnej i tylko w krótkim przedziale czasowym. Obecnie brak jest leków, które mogłyby zastąpić stosowanie oktreotydu”

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Tabela 13. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję wg ekspertów klinicznych

Imię i nazwisko eksperta	Opinia
Prof. Andrzej Lewiński	„Na obecnym etapie trudno sobie wyobrazić zastąpienie wnioskowanej technologii, tj. przygotowania do zabiegu operacyjnego oktreotydem lub terapii stabilizującej proces chorobowy z użyciem tej technologii przy wystąpieniu przeciwwskazań lub nieskuteczności leczenia radykalnego – przez inną technologię w przypadku decyzji o zaprzestaniu jej finansowania. Należy też wspomnieć o inhibitorach kinazy tyrozynowej, choć leczenie z ich użyciem jest trudno dostępne i nadal nie jest uznane za terapię standardową. Także leczenie interferonem alfa można by rozważyć w przypadku nieskuteczności leczenia oktreotydem, jednak jest ono z całą pewnością droższe, nieswoiste i obciążone większą częstością objawów ubocznych.”

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 14. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

Imię i nazwisko eksperta	Opinia
Prof. Andrzej Lewiński	„Biorąc pod uwagę czasokres podawania oktreotydu, wydaje się, że najtańszy jest zabieg operacyjny .”

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 15. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

Imię i nazwisko eksperta	Opinia
Prof. Andrzej Lewiński	„ Zabieg operacyjny doprowadza do bardziej doszczętnego usunięcia zmiany w porównaniu z terapią zachowawczą. Zatem, można uznać go za najskuteczniejszy (jeśli leczenie operacyjne na danym etapie choroby jest jeszcze możliwe do wykonania).”

2.3.2.5. *Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

Tabela 16. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

Imię i nazwisko eksperta	Opinia
Prof. Andrzej Lewiński	„Zabieg operacyjny, względnie zastosowanie preparatów oktreotydu .”

2.3.2.6. *Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną*

Oktreotyd był poddawany ocenie w Agencji, jednak w innych wskazaniach, tj. w akromegalii oraz hormonalnie czynnych guzach żołądka, jelit i trzustki.

3. Opinie ekspertów

Tabela 17. Opinie ekspertów klinicznych

Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu
Prof. A. Lewiński (konsultant krajowy w dz. endokrynologii)	
<p>„W celu uniknięcia nieporozumienia, pragnę zwrócić uwagę, że określenie »podanie oktreotydu« w problemach klinicznych sklasyfikowanych wg ICD-10 jako C73 – nowotwór złośliwy tarczycy i D.44 – nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego oraz D.44.3 - nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego: przysadka, może być nieprecyzyjnie zinterpretowane. Z całą stanowczością chciałbym podkreślić, iż opinia dotycząca stosowania oktreotydu w w/w chorobach dotyczy farmakoterapii prowadzonej z użyciem analogów somatostatyny, a nie radioterapii i procedur diagnostycznych wykorzystujących analogi somatostatyny znakowane radioizotopowo („gorące”).</p> <p>Oktreotyd, zwłaszcza w formach długodziałających, jest z powodzeniem stosowany w leczeniu chorych z guzami przedniego płata przysadki, jako forma przygotowania do zabiegu operacyjnego lub terapia stabilizująca proces chorobowy w przypadku przeciwwskazań lub nieskuteczności leczenia radykalnego (tj. leczenia operacyjnego i/lub radioterapii).</p> <p>Nie zawsze przebieg kliniczny upoważnia do rozpoznania łagodnej formy guza przysadki (tj. gruczolaka) i następczą klasyfikację do grupy D.35.2, tak więc chorzy mogą być klasyfikowani do grupy D.44.3.</p> <p>W ramach kodu D.44, znajduje się między innymi podgrupa D.44.8 tj. zajęcie szeregu gruczołów wydzielania wewnętrznego – mnoga gruczołowatość (gruczolistość) gruczołów wydzielania wewnętrznego (zespoły MEN), w ramach których zawierają się rozpoznania guzów neuroendokrynnych, tj. nowotworów, w których zastosowanie analogów somatostatyny odgrywa podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym i uznaje się za „złoty standard” postępowania. Leki te nie tylko zmniejszają doraźnie wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych i kontrolują objawy choroby, ale także hamują progresję przebiegu choroby. W mniejszym stopniu dotyczy to raka rdzeniastego tarczycy, który może stanowić jedną z chorób występujących w zespole MEN II (kod D.44.8), ale głównie występuje w formie sporadycznej (niedziedziczna postać raka rdzeniastego) i kodowany jest jako C.73. W chorobie tej somatostatyna stosowana jest głównie w leczeniu objawów wywołanych przez produkowane w guzie hormony – leczenie objawowe/paliatywne.</p> <p>Podsumowując, w przypadku rozpoznania C.73 – nowotwór złośliwy tarczycy i D.44 – nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego oraz D.44.3 - nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego: przysadka, wnioskuje o pozostawienie terapii oktreotydem w wykazie świadczeń gwarantowanych.”</p>	<p>„W związku z bardzo rzadkim występowaniem nowotworów złośliwych grasicy (kazuistyka) – kod C.37, proponuje usunąć leczenie oktreotydem tych nowotworów z wykazu świadczeń gwarantowanych”</p>
<p>Stanowisko własne eksperta „jak wyżej”</p>	
<p>[REDAKTOR]</p>	
<p>„Oktreotyd jest szybko i krótko działającym lekiem, który powinien i może być stosowany w inicjacji terapii postaciami długodziałającymi oraz jako podstawowa forma leku w przypadkach monitorowanej czynności hormonalnej nowotworu – dla wstępnego i skutecznego jej opanowania”.</p>	<p>„Jako podstawowa forma leku – w dłuższych przedziałach czasowych, gdyż może być zastąpiona formami długodziałającymi”.</p>
<p>Stanowisko własne eksperta „Jak uprzednio”</p>	
<p>[REDAKTOR]</p>	
<p>„Nie powinna być finansowana”</p>	<p>„Nie powinna być finansowana od 2014 roku z wyłączeniem pacjentów otrzymujących od roku 2012-2013 z pozytywną odpowiedzią”</p>
<p>Stanowisko własne eksperta „Opinia w sprawie podawania Oktreotydu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013, kody ICD-10: C.37 nowotwór złośliwy grasicy, C.73 nowotwór złośliwy tarczycy, D.44 nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego oraz D.44.3 nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze wydzielania wewnętrznego: przysadka jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. negatywna dla nowych pacjentów od roku 2014. 2. pozytywna dla dotychczasowych pacjentów, u których stwierdzono istotną klinicznie poprawę. 3. rekomenduję analizę skuteczności terapeutycznej, powikłań klinicznych oraz działań niepożądanych wszystkich produktów leczniczych stosowanych w procedurach off-label w ciągu ostatnich trzech lat w Polsce.” 	

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji przeprowadzono w bazach bibliograficznych Pubmed i Embase, na stronach baz wytycznych TRIP Database (www.tripdatabase.com), National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov) i Guidelines International Network (www.g-i-n.net) oraz stronach internetowych towarzystw medycznych. Odnalezione rekomendacje zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Rekomendacje kliniczne dotyczące technologii wnioskowanej

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Nowotwory grasicy			
Polska Unia Onkologii (PUO), Polska, bd	Nowotwory endokrynne	Nie podano	Oktreotyd jest jedną z opcji terapeutycznych stosowanych w rozsiewie rakowiaka (w tym grasicy).
European Society for Medical Oncology (ESMO) Europa, 2012	Guzy neuroendokrynne oskrzeli i grasicy	Na podstawie dowodów naukowych zgodnie z zasadami EBM	Po wynikach badania PROMID (wskazującego przeciwnowotworową skuteczność oktreotydu LAR w NETs jelita cienkiego) zastosowanie analogów somatostatyny jest aktualnie szeroko akceptowalne także w нефункционujących guzach innego pochodzenia. Analogi somatostatyny mogą być stosowane do kontroli zespołu Cushinga związanego z guzami neuroendokrynnymi grasicy (czy oskrzeli).
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA, 2014	Grasiczak i nowotwory grasicy	Na podstawie niskiego poziomu dowodów naukowych i jednolitego konsensusu członków NCCN (kategoria 2A)	W drugiej linii leczenia nowotworów grasicy stosuje się oktreotyd (w tym LAR) z/bez prednizonu. Oktreotyd może przynieść korzyść u pacjentów z grasiczakiem, którzy mają pozytywny okteoskan lub objawy zespołu rakowiaka (2A).
North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS), USA, 2013, 2010a	Guzy neuroendokrynne (płuc i grasicy)	Na podstawie konsensusu grupy ekspertów	Obecnie dostępne analogi somatostatyny, w tym oktreotyd, mogą łagodzić objawy zespołu rakowiaka. W przypadku wystąpienia oporności zwiększa się ich dawki i/lub częstość podawania (brak prospektywnych badań). W leczeniu bezobjawowych pacjentów z ograniczoną oceną choroby i brakiem oznak progresji można rozważyć zastosowanie analogów somatostatyny.
Cancer Care Ontario (CCO), Kanada, 2008	Leczenie grasiczaka	Na podstawie systematycznego przeglądu literatury i konsensusu grupy ekspertów	Oktreotyd w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami może być uzasadnioną opcją w leczeniu grasiczaka w przypadku wystąpienia nawrotów.
Nowotwory tarczycy			
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska, 2011	Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego	Nie podano.	Analogi somatostatyny nie są skuteczne w stabilizacji wzrostu raka rdzeniastego tarczycy.
Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynnych (PGNE), Polska, 2010	Rak tarczycy	Siła zalecenia jest niska i ma charakter uzgodnień eksperckich (stopień C)	Analogi somatostatyny nie są skuteczne w stabilizacji wzrostu raka rdzeniastego tarczycy (C).
Polska Unia Onkologii (PUO), Polska, bd*	Rak tarczycy	Nie opisano.	Farmakologiczne leczenie uzupełniające (analogami somatostatyny) może być rozważane w nieoperacyjnym raku rdzeniastym tarczycy.
North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS), USA, 2013, 2010b	Guzy neuroendokrynne (przyzwojak, guz chromochłonny, rdzeniasty rak tarczycy)	Na podstawie konsensusu grupy ekspertów	W uporczywych objawach spowodowanych hiperkalcycyonią w rdzeniastym raku tarczycy zaleca się stosowanie długo działających analogów somatostatyny.
American Thyroid Association (ATA), USA, 2009	Rak rdzeniasty tarczycy	Na podstawie systematycznego przeglądu dowodów naukowych (stopień F:	Analogi somatostatyny są nieskuteczne w kontrolowaniu wzrostu guza i zazwyczaj nie powinny być stosowane w tym celu (F).

		dobry dowód dotyczący braku znaczącej poprawy w wynikach zdrowotnych lub szkodliwość przewyższającej korzyści).	
Royal Thyroid Association, Royal College of Physicians (RTA, RCP), Wie ka Brytania, 2007	Rak tarczycy	Konsensus grupy ekspertów (publikacja pierwotna z 2002 r. na podstawie przeglądu dowodów naukowych)	W paliatywnym leczeniu rdzeniastego raka tarczycy analogi somatostatyny mogą być alternatywą, która może zmniejszyć wydzielanie peptydów przez guz.
Nowotwory endokryne o niepewnym lub nieznanym pochodzeniu, w tym nowotwory przysadki			
European Association of Nuclear Medicine (EANM), Europa, 2012	Guzy chromochłonne i przyzwojaki	Na podstawie przeglądu dowodów naukowych i dyskusji ekspertów	Analogi somatostatyny są rzadko stosowane w leczeniu guzów chromochłonnych lub przyzwojakach.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA, 2013a	Guzy neuroendokryne	Na podstawie niskiego poziomu dowodów naukowych i jednolitego konsensusu członków NCCN (kategoria 2A)	Oktreotyd zalecany jest do stosowania w miejscowych nieoperacyjnych i/lub z dalekimi przerzutami rakowiakach (w tym grasicy) w celu kontrolowania objawów. Krótko działający oktreotyd może być dodany do oktreotydu LAR w celu szybszego złagodzenia objawów lub w ich przełomie. Oktreotyd może być także rozważony przy hormonalnej sekrecji w przerzutowych lub miejscowych, nieresekcyjnych słabo zróżnicowanych NET (o wysokiej złośliwości) także tych o nieznanym pochodzeniu (2A).
Grupa ekspertów, (GE), USA, 2013	Nieoperacyjny wysoko zróżnicowany rakowiak z przerzutami	Na podstawie konsensusu grupy ekspertów	W I linii leczenia nieoperacyjnych NET niepochodzących z komórek midgut można zastosować analogi somatostatyny u pacjentów z objawami sekrecji. Można je także stosować u chorych z niefunkcjonującymi guzami, którzy mają objawy związane z guzem (ograniczone dane naukowe). Analogi somatostatyny mogą być również odpowiednie jako II linia leczenia u pacjentów z niekontrolowanymi objawami sekrecji, którzy odpowiadali wcześniej na niskie dawki leków.
Cancer Care Ontario (CCO), Kanada, 2012	Rakowiak i inne sekrecyjne guzy neuroendokryne	Na podstawie systematycznego przeglądu dowodów naukowych	Oktreotyd jest zalecany do kontroli objawów związanych z rakowiakami. Jego mechanizm działania i patofizjologia innych wydzielających guzów neuroendokrynych są podobne do tych mających miejsce w rakowiakach, w związku z czym uzasadnione jest także zalecanie oktreotydu do kontroli objawów związanych z sekrecją guzów neuroendokrynych.
Grupa ekspertów (GE), międzynarodowa, 2012	Mnoga gruczolakowatość typu 1 (MEN 1)	Na podstawie systematycznego przeglądu dowodów naukowych	W leczeniu MEN-1 związanego z guzami przysadki (somatotropinoma) oraz komórek trzustkowych (gastrinoma, glukagonoma, nieresekcyjny VIPoma) stosuje się m.in.: oktreotyd. Nie określono wskazań do stosowania analogów somatostatyny w leczeniu II typu rakowiaka żołądka.
Inter Science Institute (ISI), USA, 2012, 2009	Guzy neuroendokryne	Nie podano	Oktreotyd LAR + oktreotyd stosuje się w progresji lub w przypadku zwiększenia objawów w przerzutowych guzach neuroendokrynych.
Endocrine Cancer Subgroup (ESC), Północna Irlandia, 2006	Guzy endokryne	Na podstawie opinii ekspertów	Analogi somatostatyny stanowią ważny postęp w kontrolowaniu objawów związanych głównie z rozprzestrzenianiem się przerzutów w guzach neuroendokrynych.
British Association of Endocrine Surgeons (BAES), Wielka Brytania, 2003	Chirurgiczne leczenie chorób endokrynych	Na podstawie konsensusu grupy ekspertów	Pacjenci z nieoperacyjnym pierwotnym MEN1 lub przerzutami do wątroby mogą być leczeni m.in.: oktreotydem.

bd – brak danych,* wytyczne zatwierdzone przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Polskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, Polskiego Towarzystwa Patologów i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego.

Ponadto w wytycznych Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (GRPTNT 2006) poinformowano, że w leczeniu złośliwego guza chromochłonnego podejmuje się próby leczenia agonistą receptora dla somatostatyny (oktreotydem).

Według zaleceń Endocrine Society (ES 2011) nie ma wystarczających danych, żeby sugerować rutynowe stosowanie leczenia w przypadkowiakach przysadki (podczas terapii oktreotydem raportowano zmniejszenie ok. 5-25%, wzrost w 12% i stabilizację guza w 83% przypadkach w okresie obserwacji nie pełnego roku).

Prescire w 1995 r. poinformowało, że w innych wskazaniach dotyczących guzów przysadki, w tym niesekrecyjnych, potrzebne są dane kliniczne.

W wytycznych klinicznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013b) poinformowano, że leczenie analogami somatostatyny (np. oktreotydem) może być przydatne w leczeniu objawowego zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy.

W konsensusie International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG 2011) wspomniano, że pacjenci z nowotworem grasicy mogą otrzymywać oktreotydy.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W toku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania oktreotydu ze środków publicznych. Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Rekomendacje dotyczące finansowania oktreotydu ze środków publicznych

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorite de Sante (HAS), Francja, 2006, 2001 (1994)	Sandostatin (oktreotydy) 50 µg/ml, 100 µg/ml, 500 µg/ml	Pozytywna opinia w sprawie przedłużenia dostępności oktreotydu na liście leków refundowanych, m.in.: we wskazaniu: leczenie niesekrecyjnych gruczolaków (leczenie objawowe zaburzeń widzenia związanych z uciskiem na skrzyżowanie nerwów wzrokowych: przed zabiegiem, przed lub po radioterapii lub w przypadku niemożliwości lub nieskuteczności zastosowania interwencji terapeutycznej (refundacja: 100% w 2001 r. i 65% w 2006 r.). <u>Uzasadnienie:</u> brak.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

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.

Ponadto lek Sandostatin zawierający oktreotydu figuruje na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. w załącznikach:

A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp. a 1 ml	5909990042715	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotydu	37,80	50,29	50,29	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,20	
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp. a 1 ml	5909990042913		48,60	65,74	65,74					
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459513		6 480,00	6 983,16	6 983,16		Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia		4,57	
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459612		4 320,00	4 664,94	4 655,44					12,70
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459711		2 160,00	2 346,72	2 327,72					

A 1a. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
----------------------------	----------------------	---	----------------	---------------------	-----------------	------------------------------	------------------------------------	---	--------------------	------------------------------------

Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990042715	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotydu	37,80	50,29	50,29	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,20
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990042913		48,60	65,74	65,74				12,70
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459612		4 320,00	4 664,94	4 655,44				22,20
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459711		2 160,00	2 346,72	2 327,72				

C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Poziom odpłatności: bezpłatne

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 0 zł

Grupa limitowa: 1026.0, analogi somatostatyny

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp. a 1 ml	5909990042715	37,80	40,07	40,07	Załącznik C.45: C16 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŻOŁĄDKA C16.0 WPUST C16.1 DNO ŻOŁĄDKA C16.2 TRZON ŻOŁĄDKA C16.3 UJŚCIE ODŹWIERNIKA C16.4 ODŹWIERNIK C16.5 KRZYWIZNA MNIEJSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA C16.6 KRZYWIZNA WIĘKSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA C16.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ŻOŁĄDKA C16.9 ŻOŁĄDEK, NIEOKREŚLONY C17 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA CIENKIEGO C17.0 DWUNASTNICA C17.1 JELITO CZCZE C17.2 JELITO KRĘTE C17.3 UCHYLEK MECKELA C17.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JELITA CIENKIEGO C17.9 JELITO CIENKIE, NIEOKREŚLONE C18 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA GRUBEGO C18.0 JELITO ŚLEPE C18.1 WYROSTEK ROBACZKOWY
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp. a 1 ml	5909990042913	48,60	51,52	51,52	
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459513	5 241,24	5 555,71	5 555,71	
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459612	3 763,04	3 988,82	3 988,82	
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459711	2 306,88	2 445,29	2 445,29	

					<p> C18.2 OKRĘŻNICA WSTĘPUJĄCA C18.3 ZGIĘCIE WĄTROBOWE C18.4 OKRĘŻNICA POPRZECZNA C18.5 ZGIĘCIE ŚLEDZIONOWE C18.6 OKRĘŻNICA ZSTĘPUJĄCA C18.7 ESICA C18.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OKRĘŻNICY C18.9 OKRĘŻNICA, NIEOKREŚLONA C19 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZGIĘCIA ESICZO-ODBYTNICZEGO C20 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTNICY C25 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TRZUSTKI C25.0 GŁOWA TRZUSTKI C25.1 TRZON TRZUSTKI C25.2 OGON TRZUSTKI C25.3 PRZEWÓD TRZUSTKOWY C25.4 CZĘŚĆ WEWNĄTRZWDZIELNICZA TRZUSTKI C25.7 INNA CZĘŚĆ TRZUSTKI C25.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TRZUSTKI C25.9 TRZUSTKA, NIEOKREŚLONA C26 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEDOKŁADNIEOKREŚLONYCH NARZĄDÓW TRAWIENNYCH C26.0 PRZEWÓD POKARMOWY, CZĘŚĆ NIEOKREŚLONA C26.1 ŚLEDZIONA C26.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE NARZĄDÓW TRAWIENNYCH C26.9 CZĘŚĆ UKŁADU TRAWIENNEGO NIEDOKŁADNIEOKREŚLONA C34 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA C34.0 OSKRZELE GŁÓWNE C34.1 PŁAT GÓRNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE GÓRNE C34.2 PŁAT ŚRODKOWY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE ŚRODKOWE C34.3 PŁAT DOLNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE DOLNE C34.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OSKRZELA I PŁUCA C34.9 OSKRZELE LUB PŁUCO, NIEOKREŚLONE C75 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH GRUCZOŁÓW WYDZIELANIA WEWNĘTRZNEGO I STRUKTUR POKREWNYCH C75.0 GRUCZOŁ PRZYTARCZOWY C75.1 PRZYSADKA GRUCZOŁOWA C75.2 PRZEWÓD NOSOWO-GARDŁOWY C75.3 SZYSZYŃKA C75.4 KLĘBEK SZYJNY C75.5 CIAŁA PRZYAORTOWE I INNE CIAŁA PRYZWOJOWE C75.8 ZAJĘCIE WIELU GRUCZOŁÓW DOKREWNYCH, NIEOKREŚLONE C75.9 GRUCZOŁ WYDZIELANIA WEWNĘTRZNEGO, NIEOKREŚLONY C80 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY BEZ OKREŚLENIA JEGO UMIEJSCOWIENIA E34 INNE ZABURZENIA ENDOKRYNOLOGICZNE E34.0 ZESPÓŁ RAKOWIAKA </p>
--	--	--	--	--	---

						E34.1 INNE NADMIERNE WYDZIELANIE HORMONÓW POCHODZENIA JELITOWEGO E34.2 EKTOPOWE WYDZIELANIE HORMONÓW, GDZIE INDZIEJ NIESKLASYFIKOWANE E34.3 KARŁOWATOŚĆ, GDZIE INDZIEJ NIESKLASYFIKOWANA E34.4 KONSTYTUCJONALNY WYSOKI WZROST E34.5 ZESPÓŁ OPORNOŚCI ANDROGENNEJ E34.8 INNE OKREŚLONE ZABURZENIA WEWNĄTRZWDZIELNICZE E34.9 ZABURZENIA WEWNĄTRZWDZIELNICZE, NIEOKREŚLONE
--	--	--	--	--	--	--

Skróty: UCZ - Urzędowa cena zbytu, CHB - Cena hurtowa brutto, WLF - Wysokość limitu finansowania

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Produkty lecznicze zawierające oktreotyd są finansowane ze środków publicznych we Francji, nie podano jednak w jakich wskazaniach.

http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI (data dostępu 08.10.2013 r.).

Produkty lecznicze zawierające oktreotyd (Sandostatin, Sandostatin Lar) są finansowane ze środków publicznych w Finlandii we wskazaniu, m.in.: inne nowotwory (refundacja 100%).

https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication

https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication/Korvattuavuus?korvaava=057349 (data dostępu 08.10.2013 r.).

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu odnalezienia badań dotyczących stosowanie oktreotydu w analizowanych wskazaniach, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznej: Pubmed, Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Strategie wyszukiwania zamieszczono w Zał. 8.1. Selekcję badań przeprowadzono zgodnie ze schematem PRISMA (Zał. 8.2.)

Do analizy klinicznej włączano badania z najwyższego dostępnego poziomu: w pierwszej kolejności metaanalizy oraz przeglądy systematyczne, a w przypadku ich braku - badania pierwotne.

Tabela 20. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego [opracowanie własne].

PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	Pacjenci z: Nowotwór złośliwy grasicy (C37) Nowotwór złośliwy tarczycy (C73) Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego (D44 wraz z rozszerzeniami): Tarczyca Nadnercza Przytarczyce Przysadka [#] Przewód nosowo-gardłowy Szyszynka Kłębek szyjny Ciała przyaortowe i inne ciała przyzwojowe Zajęcie szeregu gruczołów wydzielania wewnętrznego Gruczoły wydzielania wewnętrznego, nie określone	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia.
Interwencja	Oktreotyd.	Inne niż oktreotyd.
Komparator	Nie określono.	Nie określono.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, czas przeżycia wolny od progresji, odsetek odpowiedzi, jakość życia, • redukcja rozmiaru guza, • funkcje wzrokowe (w przypadku gruczolaków NFPA), • markery nowotworowe. 	Inne niż wymienione w kryteriach włączenia
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne badań klinicznych z lub bez meta-analizy. • w przypadku nieodnalezienia ww. przeglądów opracowań wtórnych, badania eksperymentalne i obserwacyjne 	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy niesystematyczne, • studia przypadków • badania dotyczące farmakokinetyki, biochemii, • badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim, • badania na ludziach. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w innych językach niż te podane w kryteriach włączenia, • badania publikowane w formie abstraktu lub posteru • badania na zwierzętach

[#] W przypadku nowotworów przysadki, w niniejszej analizie uwzględniono nietypowe nowotwory przysadki tzw. gruczolaki niefunkcjonujące, które albo są nieczynne hormonalnie (wydzielają tylko podjednostki hormonów tropowych: gruczolaki gonadotropowe i tyreotropowe) albo nie wydzielają żadnych hormonów (null cel adenoma) [Krysiak 2012c]. Pominięto guzy czynne hormonalnie tj. guzy wydzielające głównie prolaktynę, somatotropinę czy kortykotropinę, ponieważ powodują one objawy, np. akromegalię, które przypisane są do innych kodów ICD-10.

Wskazania wg klasyfikacji ICD-10 na podstawie Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych zamieszczonej na stronie Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia [ICD-10].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu AOTM kryteria włączenia spełniały następujące badania dla:

C37 – Nowotwór złośliwy grasicy:

- 1 przegląd systematyczne: Falkson 2009,
- 1 badanie retrospektywne Longo 2012 (pomimo odnalezienia dwóch ww. przeglądów, włączono to badanie gdyż zostało opublikowane po dacie wyszukiwania badań pierwotnych w tych dwóch przeglądach).

C73 – Nowotwór złośliwy tarczycy:

- 1 badanie prospektywne: Frank-Raue 1995,
- 6 serii przypadków: Kohlfuerst 2006, Lupoli 1996, Zlock 1994, Modigliani 1992, Mahler 1990 i Modigliani 1989.

D44 – Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego: tarczyca; nadnercza; przytarczyce; przewód nosowo-gardłowy; szyszynka; kłębek szyjny; ciała przyaortowe i inne ciała trójzwojowe; zajęcie szeregu gruczołów wydzielania wewnętrznego; gruczoły wydzielania wewnętrznego, nie określone;

- 1 badanie prospektywne: Lamarre-Cliche 2001 (D44 – heterogeniczna populacja pacjentów).

guzy chromochłonne w nadnerczach (D44.1):

- 1 badanie RCT: Plouin 1995

zespół MEN (mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza – D44.8):

- 3 serie przypadków: Burgess 1999, Faggiano 2008 oraz Mahler 1990.

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

- 1 badanie kliniczno-kontrolne: Fusco 2012
- 1 badanie kliniczne jednoramienne: Warnet 1997.

Dla pozostałych wskazań z grupy D44, nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryteria włączenia i wyłączenia do niniejszego przeglądu

Pewnym ograniczeniem analizy stanowią trudności klasyfikacyjne nowotworów, tj. wskazanie, które nowotwory zaliczają się do niejednorodnej grupy D.44 wg ICD-10 – ustalenia te były niezbędne do identyfikacji słów kluczowych w strategii wyszukiwania, odnoszących się do wskazań.

Ograniczenia analizy

- Brak wiarygodnych badań RCT, jedno włączone badanie RCT trwało tylko 2 dni.
- Większość z włączonych do niniejszej 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.

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Nie dotyczy.

6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

Poniżej podano informacje dotyczące metodyki i wyników z odnalezionych przeglądów systematycznych dla wskazania C37 – Nowotwór złośliwy grasicy. Dla pozostałych ocenianych wskazań nie odnaleziono opracowań wtórnych. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej znajduje się w Tabeli 22.

Tabela 21. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy efektywności klinicznej (wskazanie: C37 Nowotwór złośliwy grasicy).

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
C37 Nowotwór złośliwy grasicy			
<p>Falkson 2009 <u>Źródła finansowania:</u> Cancer Care Ontario, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care.</p>	<p>Cel: opracowanie wytycznych leczenia grasiczaka.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych i przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Medline (przez Ovid) 1996 – czerwiec 2006.</p>	<p>Populacja: pacjenci z grasiczakiem.</p> <p>Interwencja: monoterapia lub terapia skojarzona obejmująca leczenie chirurgiczne, chemioterapię lub radioterapię.</p> <p>Komparatory: nie określano.</p> <p>Metodyka: badania pierwotne dowolnego typu (np.: RCT, b. prospektywne, b. retrospektywne); minimalna liczebność pacjentów dla b. prospektywnych – 10, retrospektywnych – 100.</p> <p>Punkty końcowe: Odpowiedź, przeżycie, toksyczność.</p> <p>Inne: teksty w j. angielskim.</p>	<p>Włączone badania*: 2 badania prospektywne (Loehrer 2004 i Palmieri 2002).</p> <p><u>Metodyka badania prospektywnego II fazy Loehrer 2004 (N=38):</u></p> <p>Populacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci z grasiczakiem lub rakiem grasicy inwazyjnym, nawracającym lub z przerzutami niekwalifikujący się do terapii leczniczej, 2) choroba uogólniona, 3) pacjenci leczeni uprzednio chemioterapią, 4) pacjenci po radioterapii, jeśli guz rozwinął się w miejscu poddawanej radioterapii lub w miejscu przerzutu przed rozpoczęciem badania, 5) prawidłowa czynność wątroby i nerek, 6) stan sprawności wg ECOG: 0 lub 1, <p>pacjenci przyjmujący kortykosteroidy z powodu miastenii, mogli nadal przyjmować leki i również kwalifikowali się do włączenia do badania, wszyscy pacjenci musieli być poddani badaniu z wykorzystaniem znakowanego oktreotydu, które uwidaczniało aktywność w obrębie mierzalnych zmian,</p> <ol style="list-style-type: none"> 7) pacjenci z ostrymi komplikacjami współistniejącymi (np. infekcje czy cukrzyca) czy innymi przeciwwskazaniami do wysokodawkowej terapii kortykosteroidami nie kwalifikowali się do badania, 8) wiek > 18 lat. <p>Interwencje: oktreotydu 0,5 mg, podskórnym, 3 x dziennie. Po 2 miesiącach: pacjenci odpowiadający na leczenie kontynuowali monoterapię oktreotydem, pacjentów z progresją wykluczono z badania, pozostali przyjmowali prednizon 0,6 mg doustnie, 4 x dziennie, przez maks. 1 rok.</p> <p>Follow-up (mediana): ~50 miesięcy</p> <p><u>Metodyka badania prospektywnego Palmieri 2002 (N=16):</u></p> <p>Populacja:</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzone histologicznie, zaawansowane lub nawracające guzy grasicy tj. nabłonkowy (grasiczak typu A–C) oraz guzy neuroendokrynne grasicy; 2) guzy odporne na co najmniej jeden schemat chemioterapii 3) pozytywny wyn k badania 111In-DTPA-D-Phe1-oktreotydu 4) brak kamicy żółciowej potwierdzony badaniem USG; 5) podpisana zgoda 6) dopuszczano uprzednią radioterapię i terapię biologiczną <p>Interwencje: oktreotydu 0,5 mg, 3 x dziennie, podskórnym; prednizon 0,6 mg/kg/dzień, doustnie przez 3 mies., 0,2 mg/kg/dzień doustnie podczas follow-up. W 8 przypadkach, oktreotydu zastąpiono lanreotydem w dawce 30 mg/dzień, domięśniowo przez 14 dni.</p> <p>Follow-up (mediana): 43 miesięcy</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Loehrer 2004</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek odpowiedzi: <ul style="list-style-type: none"> - CR (całkowita) – 5,3%, - PR (częściowa) – 26,3%^, • SD (stabilizacja) – 36,8%^, • PD (progresja) – 31,6%^,

			<ul style="list-style-type: none"> • 2-letni OS: 75,7%, • 2-letni PFS: 13%, • Mediana PFS (oktreotydyd) – 2 mies. [95%CI:1,8-11]^, • Mediana PFS (oktreotydyd+prednizon) – 9,2 mies. [95%CI:8,1-13,9]^. <p><u>Palmieri 2002</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek odpowiedzi: <ul style="list-style-type: none"> - CR (całkowita) – 6%#, - PR (częściowa) – 31%#^, • SD (stabilizacja) – 37%#^, • PD (progresja) – 25%#^, • 2-letni OS: ~30%, • 2 letni PFS: ~25%, • Mediana czasu przeżycia – 15 mies. [95%CI:12-28]^, • Mediana TTP (czas do progresji) – 14 mies.^ <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p><u>Grasiczak stopnia IVB:</u> oktreotydyd w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem może stanowić opcję terapeutyczną w chorobie nawracającej.</p> <p><u>Choroba nawracająca:</u> oktreotydyd w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem może stanowić opcję terapeutyczną.</p>
--	--	--	---

* w tabeli uwzględniono jedynie badania dotyczące oktreotydydu, do przeglądu włączono łącznie 13 badań

badanie obejmowało tylko uprzednio leczonych pacjentów opornych na chemioterapię, z czego 9 pacjentów poddano uprzednio leczeniu chirurgicznemu

^ wyn ki pochodzą z publikacji źródłowej.

Do drugiego odnalezionego przeglądu systematycznego (Wei 2013) nie włączono żadnego badania (uwzględniano jedynie badania RCT), stąd nie spełniał on kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Istotne są wnioski autorów przeglądu: bez dowodów w postaci badań RCT, leczenie raka grasicy i zaawansowanego grasiczaka opiera się na opiniach ekspertów lub doświadczeniu klinicznym. Chemioterapia oparta na cisplatynie jest najczęściej stosowanym schematem leczenia w aktualnej praktyce klinicznej. Uwzględniając rzadki charakter choroby, sugeruje się powołanie międzynarodowej grupy badawczej w celu zgromadzenia i oceny długookresowych danych z prospektywnych badań kohortowych na potrzeby ustanowienia aktualnej praktyki klinicznej. Chemioterapia oparta na cisplatynie w skojarzeniu z prednizonem może wymagać dodatkowego zbadania.

Poniżej opisano metodykę badań pierwotnych, włączonych do niniejszego przeglądu.

Tabela 22. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy efektywności klinicznej w podziale na wskazania wg klasyfikacji ICD-10.

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
C37 Nowotwór złośliwy grasicy				
Longo 2012 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Novartis (redakcja tekstu)	Badanie retrospektywne Okres leczenia: 11,5 roku.	<u>Oktreotydu LAR</u> 20 mg, domięśniowo, co 2 tyg. Mediana liczby dawek: 66 [16-118].	N=12 Pacjenci z guzami grasicy (z chorobą resztkową lub nawrotem), z pozytywnym wynikiem badania OctreoScan, Każdy z pacjentów był uprzednio poddawany leczeniu chirurgicznemu, radioterapii lub chemioterapii (lub łącznie).	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie wg RECIST, • czas wolny od progresji choroby (PFS).
C73 Nowotwór złośliwy tarczycy				
Kohluerst 2006 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak informacji.	Seria przypadków. Okres obserwacji: 12 mies.	<u>Oktreotydu LAR:</u> 20 mg, domięśniowo, 1 x mies., przez 6 mies.; po stwierdzeniu ekspresji receptorów dla somatostatyny kolejną terapią oktreotydem LAR, 120 mg, domięśniowo, 1 x mies., przez 6 mies. W przypadku progresji guza dawkę zwiększano do 30 mg.	N=8 Pacjenci z postępującym rakiem tarczycy, z ekspresją receptorów dla somatostatyny (pozytywny wynik badania Tc-99m Dep. WBS). 6 z pacjentów przeszło uprzednio terapię ¹³¹ I. 4 z nich leczono także teleradioterapią. Wszyscy pacjenci przeszli całkowitą tyroidektomię.	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie tyreoglobuliny w surowicy (Tg). • wymiary guza mierzone przy pomocy 18F-FDG-PET-CT i Tc-99m Dep.WBS.
Lupoli 1996 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak informacji.	Seria przypadków. Okres obserwacji: 12 mies.	<u>Oktreotydu:</u> 150 µg, przez 6 mies.; 300 µg, kolejne 6 mies. <u>Interferon α-2b:</u> 5 000 000 I.U., domięśniowo, 3 razy w tyg. przez 12 mies.	N=8 Pacjenci z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (forma sporadyczna), z przerzutami. Pacjenci poddani uprzednio całkowitej tyroidektomii i limfadenektomii. Wykluczono pacjentów z poważnymi zaburzeniami serca, wątroby lub nerek.	<ul style="list-style-type: none"> • markery guza: Kalcytonina, CEA. • ocena zaawansowania anatomicznego choroby.
Frank-Raue 1995 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak informacji	Badanie prospektywne. Okres leczenia: 3 dni – 19 miesięcy	<u>Oktreotydu</u> 100 – 1000 µg/dzień	N=7 Pacjenci z rakiem rdzeniastym tarczycy, z przerzutami Wszyscy pacjenci poddani uprzednio całkowitej tyroidektomii. Dodatkowo u części z nich stosowano usunięcie węzłów chłonnych, tracheostomię czy radioterapię.	<ul style="list-style-type: none"> • markery guza: Kalcytonina, CEA, • ocena morfologiczna, • ocena kliniczna.
Zlock 1994 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak informacji.	Seria przypadków. Okres leczenia: 12 mies. (oktreotydu).	<u>Oktreotydu:</u> wstępnie 0,1 mg, podskórnie, do 1 mg, przez 12 mies. (maks. dawka - 4 mg dziennie). <u>L-tyroksyna</u> brak informacji o dawkach.	N=6 Pacjenci z rakiem tarczycy z przerzutami, niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego, radioterapii ¹³¹ I i teleterapii (nawroty po zastosowaniu tych metod).	<ul style="list-style-type: none"> • markery guza: TG, kalcytonina, CEA, • czynność tarczycy (wolna T4 i TSH), • rutynowe badania krwi, • MRI, • działania niepożądane.
Modigliani 1992 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Wsparcie z grantu INSERM.	Seria przypadków. Okres leczenia: 90 dni.	<u>Oktreotydu</u> 500 µg/dzień, podskórnie (u 1 z pacjentów zwiększono dawkę do 1000µg przez 2 mies.).	N=14 Pacjenci ze zróżnicowanym rakiem rdzeniastym tarczycy, po tyroidektomii.	<ul style="list-style-type: none"> • markery guza: Kalcytonina, CEA, • ocena zaawansowania anatomicznego choroby.

<p>Mahler 1990 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji.</p>	<p>Seria przypadków. Czas leczenia: 3 – 17 mies.</p>	<p><u>Oktreotyd LAR</u> 0,6 – 1,0 mg, podskórnie (po wzroście poziomu kalcytoniny zwiększano do 1,5 – 2,0 mg dziennie).</p>	<p>N=3 Pacjenci z rakiem rdzeniastym tarczycy z odległymi przerzutami (2 z nich z syndromem MEN IIa). Poddani uprzednio całkowitej tyreoidektomii i obustronnej adrenalectomia oraz leczeniu substytucyjnymu hydrokortyzonem, L-tyroksyna i witaminą D.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • markery guza: Kalcytonina, CEA, • stężenie glukagonu, insuliny.
<p>Modigliani 1989 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Seria przypadków Czas leczenia: 37 – 60 dni.</p>	<p><u>Oktreotyd</u> 300 µg/dzień (3 iniekcje/dzień), następnie zwiększano dawki o 300 µg co 9 dni do maks. 1500 µg/dzień.</p>	<p>N=18 Pacjenci z rdzeniastym rakiem tarczycy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie markerów w osoczu: kalcytoniny, CEA i CGRP, • morfologiczna ocena przerzutów.
<p>D44 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego</p>				
<p>Lamarre-Cliche 2002 <u>Źródło finansowania:</u> Częściowe wsparcie Francuskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętnicznego i grantu Assistance Publique-Hôpitaux de Paris</p>	<p>Prospektywne, niezaślepienie Okres leczenia: 28 dni. Okres obserwacji: 56 dni.</p>	<p><u>Oktreotyd LAR</u> 20 mg, domięśniowo, 1 x mies.</p>	<p>N=10 Pacjenci ze złośliwym lub nawracającym guzem chromochłonnym (zróżnicowana etiologia nowotworów). Wykluczano pacjentów, którzy poddawani byli leczeniu chirurgicznemu lub MIBG, terapii metyrozyną lub embolizacji z powodu guza chromochłonnego w ciągu ostatnich 3 mies. lub gdy planowano je wykonać w ciągu następnych 3 mies. Nawrót zdefiniowano jako ponowne pojawienie się choroby po całkowitej eradykacji guza.</p>	<p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana w wydalaniu metanefryny w moczu w ciągu 24 godz. <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana w stężeniu chromograniny A w osoczu • zmiana w stężeniu noradrenaliny w osoczu, • zmiana ciśnienia krwi, • zmiana objawów związanych z guzem chromochłonnym, • zmiana w ilości wypróżnień w ciągu tyg. • zmiana w stężeniu glukozy we krwi na czczo, • zmiana w odsetku hemoglobiny glikowanej, • insulinemia.
<p>D44.1 Nadnercza</p>				
<p>Plouin 1995 <u>Źródło finansowania:</u> Częściowe wsparcie z grantu INSERM</p>	<p>Badanie pojedynczo zaslepienie z Randomizacją i cross-over. Okres leczenia: 2 dni.</p>	<p><u>Oktreotyd</u> 100 µg, 3 podskórne dawki w ciągu 1 dnia. <u>Placebo</u> 3 wstrzyknięcia nośnika oktreotydu w ciągu kolejnego dnia.</p>	<p>N=10 Pacjenci ze złośliwym lub nawracającym guzem chromochłonnym, kwalif kujący się do leczenia operacyjnego. U 9 na 10 pacjentów guz był zlokalizowany w nadnerczach. Pacjenci byli uprzednio poddawani leczeniu chirurgicznemu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie krwi i tętno, • stężenie noradrenaliny w osoczu, • wydalanie noradrenaliny, • stężenie neuropeptydu Y w osoczu.
<p>D44.3 Przysadka</p>				
<p>Fusco 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Badanie kliniczno-kontrolne. Follow-up: grupa eksperymentalna – 37 +/- 18 mies. grupa kontrolna – 37</p>	<p><u>Oktreotyd LAR</u> Grupa eksperymentalna (pacjenci z pozytywnym wynikiem badania OctreoScan): 20 mg, domięśniowo, co 28 dni (u jednego pacjenta zredukowano dawkę do 10 mg z powodu utrzymujących się zaburzeń jelitowych).</p>	<p>N=39 Pacjenci z niedfunkcyjnymi gruczolakami przysadki, z uprzednio wykonaną nieskuteczną adenomektomią. Diagnostyka NFPA na podstawie obecności rozwijającego się guza przysadki (badanie MRI) oraz stwierdzenia następujących objawów związanych z masą guza: ból głowy, utrata pola widzenia i/lub hipopituitarizm.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena zmian w polu widzenia, • ocena zmiany rozmiaru guza.

	+/- 16 mies.	Grupa kontrolna (pacjenci z negatywnym wynikiem badania OctreoScan): brak leczenia.	Brak klinicznych i/lub biochemicznych dowodów hipersekcji hormonalnej. Wykluczono pacjentów poddanych uprzednio radioterapii i/lub terapii agonistami dopaminy lub analogami somatostatyny.	
Warnet 1997 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji.	Wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, badanie kliniczne 1-ramienne. Okres leczenia: 2 mies.	<u>Oktreotyd</u> 100 µg, 1 x dziennie, ciągły wlew podskórny Następnie w przypadku stwierdzenia poprawy widzenia: 100 µg, 3 x dziennie, wstrzyknięcie podskórne (kontynuowane w przypadku utrzymywania poprawy) W przypadku braku poprawy: 200 µg, 1 x dziennie, ciągły wlew podskórny (w razie wystąpienia poprawy dawkę zwiększano do 600 µg, tj. 3 x 200 µg) Pogorszenie widzenia skutkowało wykluczeniem pacjenta z badania. Trzech pacjentów leczono dawkami 500-600 µg (ciągły wlew podskórny). 4 pacjentów leczono ponad 2 miesiące (jednego 23 mies.)	N=24 Pacjenci z niedfunkcyjnymi i gonadotropowymi gruczolakami przysadki. Kryteria włączenia: - Ucisk dróg wzrokowych (z wyjątkiem 2 pacjentów, u których stwierdzono uszkodzenia drogi wzrokowej), - nieobecność akromegalii, - stężenie prolaktyny poniżej 25 ng/ml (z wyjątkiem 4 pacjentów, u których to stężenie nie przekroczyło 50 ng/ml– próg akceptowany w NFPA), - brak leczenia agonistami dopaminergicznymi w poprzedzającym miesiącu (z wyjątkiem 2 pacjentów, u których nie stwierdzono poprawy), 12 pacjentów zastosowano uprzednio leczenie chirurgiczne i/lub radioterapię. Gruczolaki u 22 pacjentów z były niedfunkcyjne.	Pierwszorzędowe: • ocena funkcji wzrokowych (ostrość widzenia, pole widzenia). Drugorzędowe • ocena rozmiaru guza. Inne: • wpływ oktreotydu na sekrecję hormonów (tylko u pacjentów z czynnościowym gruczolakiem gonadotropowym i niedfunkcyjnym gruczolakiem kortykotropowym), • czynność przysadki, • działania niepożądane.
D44.8 Zajęcie szeregu gruczolów wydzielania wewnętrznego				
MEN				
Burgess 1999 <u>Źródło finansowania:</u> Wsparcie z grantu Cancer Council of Tasmania.	Seria przypadków. Okres leczenia: 3 mies.	<u>Oktreotyd</u> 100 µg, 3 x dziennie przez 3 miesiące, podskórnie. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.	N=5 Pacjenci z syndromem MEN-1, z hipergastrynemią i symptomami neoplazji żołądkowo-jelitowo-trzustkowej lub przerzutów do wątroby.	• stężenie gastryny i podjednostki glikoproteiny α, • przerzuty.
Faggiano 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Seria przypadków. Okres leczenia: 6 mies.	<u>Oktreotyd LAR</u> 30 mg, domięśniowo, co 4 tyg.	N=8 Pacjenci z syndromem MEN-1 oraz hiperparatyreoidyzmem i guzami neuroendokrynnymi dwunastnicy i trzustki.	• stężenie PTH w surowicy [pmol/l], • stężenie wapnia w surowicy [mmol/l], • stężenie fosforu w surowicy [mmol/l], • 24-godz. wskaźnik wapń/kreatynina [mg], • próg nerkowy dla fosforanów [mmol/].

6.1.4. Wyniki analizy klinicznej

6.1.4.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

Poniżej podano wyniki z badań pierwotnych. Wyniki z opracowań wtórnych podano w pkt. 6.1.3.

Tabela 23. Wyniki z badań pierwotnych włączonych do niniejszego przeglądu

Badanie	Wyniki
C37 Nowotwór złośliwy grasicy	
Longo 2012	<p><u>Częstość odpowiedzi:</u> Odpowiedź częściowa (PR) - 3/12 (25%) – mediana czasu trwania PR: 41 mies. [zakres: 18-67], Choroba stabilna (SD) - 5/12 (42%) – mediana czasu trwania SD: 41 mies. [zakres: 12-72], Progresja choroby (PD) - 4/12 (33%) – mediana czasu trwania PD: 32 mies. [zakres: 8-55], Odpowiedź całkowita: brak, Mediana PFS – 8 mies. [zakres: 8-55].</p> <p><u>Toksyczność:</u> Leczenie było dobrze tolerowane, najpoważniejsze zdarzenie niepożądane w postaci kamieni żółciowych wystąpiło u jednego pacjenta (stopnia 3.). Pozostałe zdarzenia (m. in. biegunka czy anemia) występowały w stopniach 1 i 2.</p>
C73 Nowotwór złośliwy tarczycy	
Kohlfuerst 2006	<p>U 3 na 8 pacjentów po 6-mies. okresie kontrolnym wdrożono kolejną 6-mies. terapię oktreotydem. U wszystkich 8 pacjentów doszło do progresji w trakcie leczenia: obserwowano wzrost poziomu Tg oraz zwiększenie wymiarów guza w badaniu FDG-PET-CT i Tc-99m Dep. WBS. Terapia była dobrze tolerowana, stwierdzano jedynie drobne i krótkotrwałe działania niepożądane (po podaniu leku: ból w miejscu iniekcji, swędzenie, mdłości, wymioty; biegunka, luźny stolec, gazy jelitowe, ból brzucha, zmiany w kolorze stolca). U jednego pacjenta przerwano terapię z powodu uporczywej biegunki. 7 z 8 pacjentów uczestniczących w badaniu zmarło w wyniku progresji choroby.</p>
Lupoli 1996	<p>U wszystkich pacjentów doszło do obniżenia stężenia kalcytoniny (maks. 24%) oraz CEA (maks. 63%) po 12 mies. terapii. Jednocześnie nie zaobserwowano istotnych zmian w rozmiarach przerzutów. Zgłaszane działania niepożądane to: gorączka (rzadko przekraczała 38,5 C) oraz mialgia. Anoreksja, mdłości i ból głowy obserwowano u jednego pacjenta, leukopenia i zmęczenie u trzech.</p>
Frank-Raue 1995	<p>Punkty końcowe (n/N): - objawy kliniczne: progresja - 3/7, bez zmian - 3/7, częściowa remisja - 1/7, - marker guza – kalcytonina: progresja – 5/7, częściowa remisja – 1/7, mała odpowiedź – 1/7, - marker guza – CEA: progresja – 3/7, bez zmian – 2/7, mała odpowiedź – 2/7, - zmiany morfologiczne: progresja – 2/7, bez zmian – 4/7, częściowa remisja – 1/7, Terapie przerwano u jednej pacjentki wskutek utrzymującej się biegunki i skurczów brzucha.</p>
Zlock 1994	<p>U wszystkich 6 pacjentów doszło do progresji choroby w trakcie leczenia, 3 z nich zmarło. Progresję stwierdzono na podstawie zwiększonej liczby i rozmiarów przerzutów. Oktreotydy nie zmniejszył w istotny sposób stężenia markerów guza: Tg, kalcytoniny czy CEA. Oktreotydy był dobrze tolerowany przez pacjentów, jedynie u jednego pacjenta stwierdzono trwałe zaburzenia żołądkowo-jelitowe.</p>
Modigliani 1992	<p>Nie stwierdzono związku pomiędzy podawaniem oktreotydu a zmianą poziomu kalcytoniny, niemniej jednak, u 4 na 14 pacjentów stwierdzono spadek stężenia kalcytoniny podczas leczenia (-43, -50, -15, -20%), natomiast u 9 stężenie wzrosło po zaprzestaniu leczenia (od +22 do +130%). Nie stwierdzono u pacjentów obiektywnych efektów przeciwnowotworowych działania oktreotydu, tyko u jednego pacjenta doszło do zmniejszenia szyjnych węzłów chłonnych (pacjent z wolno rozwijającym się MTC). U pozostałych pacjentów stwierdzono dalszy rozwój przerzutów. Leczenie oktreotydem było dobrze tolerowane, biegunka o umiarkowanym nasileniu wystąpiła u 3 pacjentów, u innych 3 nasilała się. U 1 pacjenta wykryto kamień pęcherzyka żółciowego, jedna zaniknął on po zaprzestaniu podawania oktreotydu. Nie stwierdzono korzystnego wpływu na występowanie rumieńców i biegunki. W 8 przypadkach stwierdzono pozytywny wpływ na astenię.</p>
Mahler 1990	<p>Maksymalny spadek stężenia kalcytoniny wynosił 37, 52 i 81% w porównaniu do wartości wyjściowych i był obserwowany po 1-3 mies. po rozpoczęciu terapii. Również stężenie CEA spadło do 45, 60 i 63% wartości wyjściowych. Spadkowy trend stężenia kalcytoniny utrzymywał się u 2 pacjentów z 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-jej pacjentki (sporadyczna postać choroby) stwierdzono brak skuteczności leczenia - zmarła po 6 mies. od rozpoczęcia terapii. Działania niepożądane były znikome.</p>
Modigliani	<p>Zaczerwienienie skóry poprawiło się u 4 na 5 pacjentów, a biegunka u 2 na 9. Stężenie CT spadło o min. 20% u 8 na</p>

1989	18 pacjentów. Nie stwierdzono wpływu oktreotydu na stężenia CEA. Leczenie oktreotydem było dobrze tolerowane.
D44 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczolów wydzielania wewnętrznego	
Lamarre-Cliche 2002	<p>Wyniki w porównaniu do wartości wyjściowych:</p> <p>Wydalanie metanefryny (wskaźnik metanefryna/kreatynina): Wzrost mediany z 0,892 do 0,976 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ (wynik ns).</p> <p>Średnie ciśnienie krwi: Wzrost mediany ze 101 do 103 mmHg (brak informacji o IS).</p> <p>Tętno: Spadek mediany z 77 uderzeń/min. do 74 uderzeń/min. ($p=0,03$).</p> <p>Stężenie chromograniny A: Wzrost mediany z 73 do 75 $\mu\text{g}/\text{l}$ (brak informacji o IS).</p> <p>Stężenie noradrenaliny w osoczu: Wzrost mediany z 6,15 do 6,30 pmol/l (brak informacji o IS).</p> <p>Objawy związane z guzem chromochłonnym i podawaniem oktreotydu (po 3 mies.) Wzrost liczby pacjentów: ból głowy (z 0 do 3), potliwość (z 2 do 3), mdłości (z 1 do 2), wzdęcia (z 1 do 2), biegunka (z 0 do 3).</p> <p>Liczba pacjentów bez zmian: anoreksja (0), wymioty (0), ból brzucha (1).</p> <p>Spadek liczby pacjentów: palpacje (z 4 do 2).</p> <p>Ilość wypróżnień: Wzrost mediany z 7 do 7,5 (wynik ns).</p> <p>Stężenie glukozy we krwi na czczo: Wzrost mediany z 5,9 do 6,4 mmol/l (wynik ns).</p> <p>Odsetek hemoglobiny glikowanej: Wzrost mediany z 5,3 do 6,0% ($p=0,03$).</p> <p>Stężenie insuliny: Wzrost mediany z 4,8 do 5,1 mUI/l (wynik ns).</p>
D44.1 Nadnercza	
Plouin 1995	W porównaniu do placebo, podawanie oktreotydu 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 Przsadka	
Fusco 2012	<p>Zmiana rozmiaru guza:</p> <p>Grupa eksperymentalna (pacjenci z pozytywnym wynikiem badania OctreoScan): stabilizacja u 21/26 (81%) pacjentów, wzrost u 5/26 (19%).</p> <p>Grupa kontrolna (pacjenci z negatywnym wynikiem badania OctreoScan): stabilizacja u 6/13 (47%) pacjentów, wzrost u 7/13 (53%). Nie zaobserwowano zmian w ocenie pola widzenia i czynności przysadki u jakiegokolwiek pacjenta.</p> <p>U jednego pacjenta (rozrost guza) w grupie eksperymentalnej z powodu pojawienia się łagodnej biegunki zredukowano dawkę oktreotydu z 20 do 10 mg co 28 dni.</p>
Warnet 1997	<p>Funkcje wzrokowe (n/N)</p> <p><u>Po 6 godz.</u> Ostrość widzenia: poprawa – 1/12, stabilizacja – 11/12, pogorszenie - 0/12. Pole widzenia: poprawa - 3/16, stabilizacja - 8/16, pogorszenie - 5 /16.</p> <p><u>W 1 dniu</u> Ostrość widzenia: poprawa - 4/14, stabilizacja - 10/14, pogorszenie - 0/14. Pole widzenia: poprawa - 5/18, stabilizacja - 12/18, pogorszenie - 1/18.</p> <p><u>W 2 dniu</u> Ostrość widzenia: poprawa - 4/7, stabilizacja - 0/7, pogorszenie - 0/7. Pole widzenia: poprawa - 6/12, stabilizacja - 4/12, pogorszenie - 2/12.</p> <p><u>W 4 dniu.</u> Ostrość widzenia: poprawa - 6/11, stabilizacja - 5/11, pogorszenie -0 /11 Pole widzenia: poprawa - 11/16, stabilizacja - 5/16, pogorszenie - 0/16.</p> <p><u>Po 1 mies.</u> Ostrość widzenia: poprawa - 2/8, stabilizacja - 2/8, pogorszenie - 0/8. Pole widzenia: poprawa - 8/12, stabilizacja - 2/12, pogorszenie - 2/12.</p> <p><u>Po 2 mies.</u> Ostrość widzenia: poprawa - 5/7, stabilizacja - 2/7, pogorszenie - 0/7. Pole widzenia: poprawa - 9/9, stabilizacja - 0/9, pogorszenie - 0/9.</p> <p>U żadnego z pacjentów nie stwierdzono istotnego pogorszenia w ostrości widzenia podczas badania, natomiast u 9 stwierdzono istotną poprawę (ostrości widzenia nie badano u 7 pacjentów).</p> <p>Rozmiar guza Po 2 miesiącach leczenia, u 7 z 9 pacjentów, stwierdzono: - redukcję rozmiaru guza u 3 pacjentów (o 38, 26 i 73%, pacjent z „niemym” guzem somatotropowym oraz u 2 pacjentów z gruczolakami niezidentyfikowanymi immunohistochemicznie); - brak istotnych zmian u 3 pacjentów (2 pacjentów z нефункционującymi guzami gonadotropowymi i 1 pacjent z gruczolakiem niezidentyfikowanym immunohistochemicznie); - umiarkowaną poprawę (25%) u 1 pacjenta (oncocytoma i negatywne barwienie).</p> <p>Badania hormonalne: Brak wpływu oktreotydu na poziom hormonów.</p> <p>Czynność przysadki: Nie zmieniła się w trakcie badania.</p> <p>Działania niepożądane Na początku badania obserwowano: ból brzucha (n=7), mdłości (n=3), biegunka (n=7). Po 1 mies.: ból w nadbrzuszu i biegunka (n=1). Po 2 mies.: zawroty głowy (n=1).</p>

	Po 6 mies.: mnogie kamienie w pęcherzyku żółciowym (n=1).3 pacjentów wykluczono z badania (2 z powodu pogorszenia widzenia, 1 z powodu braku poprawy widzenia) przyjmowało nadal oktreotydy. Powiększenie guza nastąpiło u 2 pacjentów (odpowiednio 60 i 48%), a u pozostałego nie stwierdzono żadnych istotnych zmian. Z powodu braku skuteczności oktreotydu, terapię przerwano u 13 pacjentów.
D44.8 Zajęcie szeregu gruczołów wydzielania wewnętrznego	
MEN	
Faggiano 2008	W 6 mies. terapii normalizację hiperkalcemii i hiperkalcurii stwierdzono odpowiednio u 75 i 62,5% pacjentów. Stwierdzono też znaczący wzrost fosforu w surowicy oraz prognozy nerkowego dla fosforanów. Stężenie PTH w surowicy istotnie zmniejszyło się u wszystkich pacjentów, ale unormowało tylko u 2 z nich.
Burgess 1999	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. Wszyscy pacjenci kontynuowali terapię oktreotydem po zakończeniu badania.
Mahler 1990	Maksymalny spadek stężenia kalcytoniny wynosił 37, 52 i 81 % w porównaniu do wartości wyjściowych i był obserwowany po 1, 2 i 3 mies. od rozpoczęcia terapii. Również stężenie CEA spadło odpowiednio do: 45, 60 i 63% wartości wyjściowych. Spadkowy trend stężenia kalcytoniny utrzymywał się u 2 pacjentów z zespołem MEN IIa po 15 i 17 miesiącach, u jednego z nich stężenie 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-jej pacjentki (sporadyczna postać choroby) stwierdzono brak skuteczności leczenia - zmarła po 6 mies. od rozpoczęcia terapii. Działania niepożądane były znikome.

Podsumowanie wyników:

C37 Nowotwór złośliwy grasicy

Do analizy efektywności klinicznej 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 dwuletnim 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 dwuletnim okresem przeżycia wyniósł 30%, odsetek pacjentów z 2-letnim PFS – 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, oktreotydy może stanowić opcje terapeutyczną w przypadku choroby nawracającej.

Do przeglądu systematycznego Wei 2013 nie włączono żadnych badań (kryterium metodyczne dotyczyło badań RCT).

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 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. Terapie przerwano u jednej pacjentki wskutek utrzymującej się biegunki i skurczów brzucha.

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 jednoczesnych 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-iej 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 o min. 20% 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 efektywności klinicznej 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 prognozy nerkowej 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), $p < 0,01$.

W przypadku pozostałych wskazań z grupy ICD-10 D.44 nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

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

Do analizy efektywności klinicznej oktreotydu w nowotworach przysadki włączono jedno badanie kliniczno-kontrolnego Fusco 2012 oraz jedno badanie kliniczne jednoramienne Warnet 1997.

W badaniu 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 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 redukcję 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.

6.1.4.2. Bezpieczeństwo

Do analizy bezpieczeństwa włączano badania, w których raportowano działania niepożądane wg klasyfikacji CTCAE.

Kryterium to spełniło tylko jedno badanie – Loehrer 2004. W poniższej tabeli zamieszczono dane o bezpieczeństwie pochodzące z badania Loehrer 2004. Uwzględniono działania niepożądane w stopniach toksyczności od 3 do 5.

W badaniu Longo 2012 (N=12), raportowano tylko jedno zdarzenie niepożądane w stopniu 3: obecność kamienia w pęcherzyku żółciowym u jednego pacjenta.

W pozostałych badaniach autorzy wymieniali niewielką liczbę łagodnych działań niepożądanych i/lub wskazywali na dobrą tolerancję na leczenie oktreotydem.

Tabela 24. Działania niepożądane raportowane w badaniu Loehrer 2004

Działanie niepożądane	liczba pacjentów wg stopnia toksyczności		
	3	4	5
Anemia	2	1	-
leukopenia	1	1	-
Trombocytopenia	3	-	-
Infekcja, bez neutropenii	1	-	1
Przyrost masy ciała	1	-	-
Biegunka	3	-	-
Bilirubina	-	1	-
Fosfataza zasadowa	1	-	-
Aminotransferaza asparaginianowa	1	1	-
Aminotransferaza alaninowa	-	1	-
kwasica	-	1	-
Hiperglikemia	5	1	-
Hiperkalemia	1	-	-
hipernatremia	1	-	-
hipokalcemia	1	-	-
kreatynina	1	1	-
Zmęczenie	2	-	-
Lęk/agitacja	2	-	-
Depresja	-	-	-
Duszność	-	1	-
inne	-	3	1

* wyniki łącznie dla pacjentów przyjmujących oktreotydy i oktreotydy z prednizonem

6.1.4.2.1. Inne odnalezione informacje

Dane z ChPL Sandostatin LAR

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia oktreotydem należą zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Do działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu należały: biegunka, bóle brzucha, nudności, wzdęcia, ból głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i zaparcie. Innymi, często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, miejscowy ból, błotko żółciowe, zaburzenia czynności tarczycy (np. zwiększenie stężenia hormonu pobudzającego tarczycę (TSH), zmniejszenie stężenia całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4), luźne stolce, zaburzenia tolerancji glukozy, wymioty, osłabienie i hipoglikemia.

W rzadkich przypadkach niepożądane objawy ze strony żołądka i jelit mogą przypominać ostrą niedrożność przewodu pokarmowego z postępującym rozdęciem brzucha, silnym bólem w nadbrzuszu, tkliwością brzucha i obroną mięśniową.

Chociaż może zwiększyć się wydzielanie tłuszczu w kale, brak danych wskazujących, że długotrwałe leczenie oktreotydem może prowadzić do niedoborów odżywiania z powodu złego wchłaniania pokarmu.

Bardzo rzadko obserwowano ostre zapalenie trzustki, które z reguły występowało w pierwszych godzinach lub dniach po podaniu podskórnym produktem leczniczego Sandostatin i ustępowało po zaprzestaniu podawania leku. U pacjentów leczonych długotrwałe produktem Sandostatin obserwowano zapalenie trzustki wywołane kamicią żółciową.

Zarówno u pacjentów z akromegalią, jak i z rakowiakami obserwowano zmiany w EKG, takie jak: wydłużenie odstępu QT, zmiany osi serca, wczesna repolaryzacja, niski woltaż, zmiany załamka R (przejście załamka R w S), wczesna progresja załamków R oraz niespecyficzne zmiany odcinka ST. Jednakże nie udowodniono związku tych zmian ze stosowaniem octanu oktreotydu, gdyż u wielu z tych pacjentów występują choroby serca, które mogą być przyczyną takich zmian.

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli zostały zebrane w czasie badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu.

Jeśli nie zaznaczono inaczej, działania niepożądane odnoszą się zarówno do produktu Sandostatin, jak i Sandostatin LAR. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $\geq 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

Tabela 25. Działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: Biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcia, gazy Często: niestrawność, wymioty, wzdęcia, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwienie kału.
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: ból głowy Często: zawroty głowy
Zaburzenia endokrynologiczne	Często: niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie stężenia całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolności T4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często: kamica żółciowa Często: zapalenie pęcherzyka żółciowego*, błotko żółciowe, hiperbilirubinemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: hiperglikemia Często: hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, brak łaknienia Niezbyt często: odwodnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: ból w miejscu podania
Badania diagnostyczne	Często: zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd, wysypka, łysienie
Zaburzenia układu oddechowego	Często: duszność
Zaburzenia serca	Często: bradykardia Niezbyt często: tachykardia

* w przypadku Sandostatinu zamiast *zapalenia pęcherzyka żółciowego* zgłaszano *cholemię*.

Dane po wprowadzeniu leku do obrotu

O spontanicznie zgłaszanych działaniach niepożądanych (Tabela 26) informowano na zasadzie dobrowolności, a rzetelne ustalenie ich występowania oraz związku przyczynowego z narażeniem na działanie leku nie zawsze jest możliwe.

Tabela 26. Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych

Zaburzenia immunologiczne	Anafilaksja, reakcji alergiczne/nadwrażliwości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ostre zapalenie trzustki, ostre zapalenie wątroby bez zastoju żółci, cholestatyczne zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną
Zaburzenia serca	Arytmia
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i gamma glutamyltransferazy*

* w przypadku Sandostatinu zgłaszano *zwiększenie stężenia ww enzymów*.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

- „Oktreotyd, zwłaszcza w formach długodziałających, jest z powodzeniem stosowany w leczeniu chorych z guzami przedniego płata przysadki, jako forma przygotowania do zabiegu operacyjnego lub terapia stabilizująca proces chorobowy w przypadku przeciwwskazań lub nieskuteczności leczenia radykalnego (tj. leczenia operacyjnego i/lub radioterapii). Nie zawsze przebieg kliniczny upoważnia do rozpoznania łagodnej formy guza przysadki (tj. gruczolaka) i następczą klasyfikację do grupy D.35.2, tak więc chorzy mogą być klasyfikowani do grupy D.44.3.)
W ramach kodu D.44, znajduje się między innymi podgrupa D.44.8 tj. zajęcie szeregu gruczołów wydzielania wewnętrznego – mnoga gruczolowatość (gruczolistość) gruczołów wydzielania wewnętrznego (zespoły MEN), w ramach których zawierają się rozpoznania guzów neuroendokrynnych, tj. nowotworów, w których zastosowanie analogów somatostatyny odgrywa podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym i uznaje się za „złoty standard” postępowania. Leki te nie tylko zmniejszają doraźnie wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych i kontrolują objawy choroby, ale także hamują progresję przebiegu choroby. W mniejszym stopniu dotyczy to raka rdzeniastego tarczycy, który może stanowić jedną z chorób występujących w zespole MEN II (kod D.44.8), ale głównie występuje w formie sporadycznej (niedziedziczna postać raka rdzeniastego) i kodowany jest jako C.73. W chorobie tej somatostatyna stosowana jest głównie w leczeniu objawów wywołanych przez produkowane w guzie hormony – leczenie objawowe/paliatywne.”
- „Oktreotyd jest szybko i krótko działającym lekiem, który powinien i może być stosowany w inicjacji terapii postaciami długodziałającymi oraz jako podstawowa forma leku w przypadkach monitorowanej czynności hormonalnej nowotworu – dla wstępnego i skutecznego jej opanowania”.
- „Technologia ta nie powinna być finansowana od 2014 roku z wyłączeniem pacjentów otrzymujących od roku 2012-2013 z pozytywną odpowiedzią”

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia (pismo z dnia 8 sierpnia 2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13) dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia (art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych) świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oktreotydu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; tj. kody: C37; C73; D44.3; D44. Wg ICD-10:, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

AOTM, po zaakceptowaniu propozycji przez MZ, przygotowała skróconą ocenę ograniczoną 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. Nie przeprowadzono oceny farmakoekonomicznej, ponieważ do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano danych finansowych z Narodowego Funduszu Zdrowia.

Problem zdrowotny

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.

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) [Antczak 2010]. Guzy grasicy stanowią ok. 20% guzów śródpiersia przedniego u dorosłych. Występuje z częstością 0,15/100 000, najczęściej w 3. i 4. dekadzie życia [Szczeklik 2011, Antczak 2010]. W połowie przypadków przebiega bezobjawowo i wykrywany jest 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 [Szczeklik 2011]. Grasiczak jest nowotworem złośliwym o powolnym przebiegu, postać naciekająca rokuje gorzej [Szczeklik 2011]. 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 [Antczak 2010].

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 pęcherzykowaty 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 [Szczeklik 2011].

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 wielkokomórkowy rak neuroendokrynny) oraz w innych lokalizacjach (np. grasicy, 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) [PUO 2011].

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 endokrynnego spełniają definicję nowotworu rzadkiego (częstość występowania $< 6/10^5$) [PUO 2011].

Nowotwory endokryne dzielą się na sporadyczne lub dziedziczne tzn. związane z zespołami mnogich nowotworów endokrynnych (MEN). W związku z tym wyróżnia się następujące nowotwory endokryne: rakowiaki, wyspiaki, guzy chromochłonne, neuroendokryne 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 endokryne należą: zespół von Hippel i Lindaua – naczyniaki OUN, guzy chromochłonne, zespół guzów chromochłonnych i przyzwojaków – nieczynne przyzwojaki albo guzy chromochłonne [PUO 2011, Szczeklik 2011].

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, bladeść 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 [Szczeklik 2011].

D44.3 – nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczolów 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/młn 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]

Alternatywne technologie medyczne

Nowotwór złośliwy grasicy (C37): wytyczne amerykańskie (NCCN) wskazują na zastosowanie obok oktreotydu (również typu LAR) w ramach II linii 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 [Krysiak 2012a].

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 [Krysiak 2012b].

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 cyklofosfamid, winkrystyny i dakarbazyny [Balcerska 2011].

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

Podsumowanie analizy klinicznej

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, oktreotydy może stanowić opcje terapeutyczną w przypadku choroby nawracającej.

Do przeglądu systematycznego Wei 2013 nie włączono żadnych badań (kryterium metodyczne dotyczyło badań RCT).

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-iej 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.

Ograniczenia analizy

- Brak wiarygodnych badań RCT, jedno włączone badanie RCT trwało tylko 2 dni.
- Większość z włączonych do niniejszej 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.

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.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Dla nowotworów złośliwych grasicy odnaleziono 5 wytycznych, wszystkie zalecają oktreotydu, głównie w kontrolowaniu objawów. Dla nowotworów złośliwych tarczycy odnaleziono 6 wytycznych: 3 pozytywne, rekomendujące stosowanie oktreotydu w celu kontrolowania wzrostu guza oraz 3 negatywne niezalecające oktreotydu. Dla nowotworów endokrynnych odnaleziono 8 wytycznych - wszystkie zalecające oktreotydu, 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.

8. Załączniki

8.1. Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych

PUBMED – Data wyszukiwania: 30.08.2013 r.

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#66	Add	Search (((((((((((((((((((thymoma[Title/Abstract]) OR craniopharyngioma[Title/Abstract]) OR pinealoma[Title/Abstract]) OR paraganglia[Title/Abstract]) OR paraganglioma[Title/Abstract]) OR multiple endocrine adenomatosis[Title/Abstract]) OR multiple endocrine neoplasia[Title/Abstract]) OR MEN[Title/Abstract]) OR pheochromocytoma[Title/Abstract]) OR PTC[Title/Abstract]) OR Sipple[Title/Abstract]) OR MEN2B[Title/Abstract]) OR mucosal neuromata[Title/Abstract]) OR wagenmann-froboese[Title/Abstract]) OR MEN-1[Title/Abstract]) OR Wermer's[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((thymic[Title/Abstract]) OR thymus[Title/Abstract]) OR thyroid[Title/Abstract]) OR endocrine gland*[Title/Abstract]) OR adrenal[Title/Abstract]) OR parathyroid[Title/Abstract]) OR pituitary[Title/Abstract]) OR craniopharyngeal duct[Title/Abstract]) OR pineal[Title/Abstract]) OR carotid[Title/Abstract]) OR aortic body[Title/Abstract])) AND (((((((neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR adenoma*[Title/Abstract])) OR (((((((("Thymus Neoplasms"[Mesh]) OR "Thyroid Neoplasms"[Mesh]) OR "Pituitary Neoplasms"[Mesh]) OR "Parathyroid Neoplasms"[Mesh]) OR "Adrenal Gland Neoplasms"[Mesh]) OR "Craniopharyngioma"[Mesh]) OR "Pinealoma"[Mesh]) OR "Paraganglioma"[Mesh]) OR "Multiple Endocrine Neoplasia"[Mesh])) AND (((octreotide[Title/Abstract]) OR sandostatin[Title/Abstract])) OR "Octreotide"[Mesh])) AND (((study[Title/Abstract]) OR trial[Title/Abstract]) OR systematic review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract]) OR metaanalysis[Title/Abstract])) OR (((("Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR ("Review" [Publication Type]) AND systematic)) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) 552	04:11:15	
#65	Add	Search (((((((study[Title/Abstract]) OR trial[Title/Abstract]) OR systematic review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract]) OR metaanalysis[Title/Abstract])) OR (((("Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR ("Review" [Publication Type]) AND systematic)) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) 4968131	04:09:15	
#64	Add	Search (((("Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR ("Review" [Publication Type]) AND systematic)) OR "Meta-Analysis" [Publication Type] 585064	04:08:53	
#63	Add	Search "Meta-Analysis" [Publication Type] 40293	04:07:46	
#62	Add	Search ("Review" [Publication Type]) AND systematic 123636	04:06:53	
#61	Add	Search systematic 779309	04:06:42	
#56	Add	Search "Review" [Publication Type] 1784567	04:05:38	
#53	Add	Search "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] 349786	04:04:21	
#52	Add	Search "Controlled Clinical Trial" [Publication Type] 86039	04:04:16	
#43	Add	Search (((study[Title/Abstract]) OR trial[Title/Abstract]) OR systematic review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract]) OR metaanalysis[Title/Abstract] 4771602	04:02:18	
#42	Add	Search (((octreotide[Title/Abstract]) OR sandostatin[Title/Abstract])) OR "Octreotide"[Mesh] 8095	04:00:24	
#41	Add	Search "Octreotide"[Mesh] 6096	04:00:12	
#38	Add	Search octreotide[Title/Abstract]) OR sandostatin[Title/Abstract] 6311	03:59:16	
#37	Add	Search (((((((((((((((((((thymoma[Title/Abstract]) OR craniopharyngioma[Title/Abstract]) OR pinealoma[Title/Abstract]) OR paraganglia[Title/Abstract]) OR paraganglioma[Title/Abstract]) OR multiple endocrine adenomatosis[Title/Abstract]) OR multiple endocrine neoplasia[Title/Abstract]) OR MEN[Title/Abstract]) OR pheochromocytoma[Title/Abstract]) OR PTC[Title/Abstract]) OR Sipple[Title/Abstract]) OR MEN2B[Title/Abstract]) OR mucosal neuromata[Title/Abstract]) OR wagenmann-froboese[Title/Abstract]) OR MEN-1[Title/Abstract]) OR Wermer's[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((thymic[Title/Abstract]) OR thymus[Title/Abstract]) OR thyroid[Title/Abstract]) OR endocrine gland*[Title/Abstract]) OR adrenal[Title/Abstract]) OR parathyroid[Title/Abstract]) OR pituitary[Title/Abstract]) OR craniopharyngeal duct[Title/Abstract]) OR pineal[Title/Abstract]) OR carotid[Title/Abstract]) OR aortic body[Title/Abstract])) AND (((((((neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR adenoma*[Title/Abstract])) OR (((((((("Thymus Neoplasms"[Mesh]) OR "Thyroid Neoplasms"[Mesh]) OR "Pituitary Neoplasms"[Mesh]) OR "Parathyroid Neoplasms"[Mesh]) OR "Adrenal Gland Neoplasms"[Mesh]) OR "Craniopharyngioma"[Mesh]) OR "Pinealoma"[Mesh]) OR "Paraganglioma"[Mesh]) OR "Multiple Endocrine Neoplasia"[Mesh])) 493043	03:58:29	
#36	Add	Search (((((((("Thymus Neoplasms"[Mesh]) OR "Thyroid Neoplasms"[Mesh]) OR "Pituitary Neoplasms"[Mesh]) OR "Parathyroid Neoplasms"[Mesh]) OR "Adrenal Gland Neoplasms"[Mesh]) OR "Craniopharyngioma"[Mesh]) OR "Pinealoma"[Mesh]) OR "Paraganglioma"[Mesh]) OR "Multiple Endocrine Neoplasia"[Mesh] 109344	03:58:03	
#20	Add	Search "Multiple Endocrine Neoplasia"[Mesh] 4493	03:55:26	
#30	Add	Search "Paraganglioma"[Mesh] 19345	03:54:51	
#26	Add	Search "Pinealoma"[Mesh] 1533	03:52:43	
#24	Add	Search "Craniopharyngioma"[Mesh] 3640	03:51:32	
#21	Add	Search "Adrenal Gland Neoplasms"[Mesh] 23242	03:50:34	
#19	Add	Search "Parathyroid Neoplasms"[Mesh] 6592	03:49:02	
#18	Add	Search "Pituitary Neoplasms"[Mesh] 21753	03:48:36	
#17	Add	Search "Thyroid Neoplasms"[Mesh] 37095	03:48:03	
#8	Add	Search "Thymus Neoplasms"[Mesh] 9240	03:46:14	

#4 Add Search ((((((((((thymic[Title/Abstract] OR thymus[Title/Abstract] OR thyroid[Title/Abstract] OR endocrine gland*[Title/Abstract] OR adrenal[Title/Abstract] OR parathyroid[Title/Abstract] OR pituitary[Title/Abstract] OR craniopharyngeal duct[Title/Abstract] OR pineal[Title/Abstract] OR carotid[Title/Abstract] OR aortic body[Title/Abstract])) AND (((((neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR adenoma*[Title/Abstract]) 96520 03:45:24

#3 Add Search (((((neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR adenoma*[Title/Abstract] 1910350 03:45:09

#2 Add Search ((((((((((thymic[Title/Abstract] OR thymus[Title/Abstract] OR thyroid[Title/Abstract] OR endocrine gland*[Title/Abstract] OR adrenal[Title/Abstract] OR parathyroid[Title/Abstract] OR pituitary[Title/Abstract] OR craniopharyngeal duct[Title/Abstract] OR pineal[Title/Abstract] OR carotid[Title/Abstract] OR aortic body[Title/Abstract] 484706 03:43:53

#1 Add Search ((((((((((thymoma[Title/Abstract] OR craniopharyngioma[Title/Abstract] OR pinealoma[Title/Abstract] OR paraganglia[Title/Abstract] OR paraganglioma[Title/Abstract] OR multiple endocrine adenomatosis[Title/Abstract] OR multiple endocrine neoplasia[Title/Abstract] OR MEN[Title/Abstract] OR pheochromocytoma[Title/Abstract] OR PTC[Title/Abstract] OR Sipple[Title/Abstract] OR MEN2B[Title/Abstract] OR mucosal neuromata[Title/Abstract] OR wagenmann-froboese[Title/Abstract] OR MEN-1[Title/Abstract] OR Wermer's[Title/Abstract] 369608 03:41:22

THE COCHRANE LIBRARY – Data wyszukiwania: 30.08.2013 r.

Search Name: 130830_octreotide

Date Run: 30/08/13 08:33:04.97

Description:

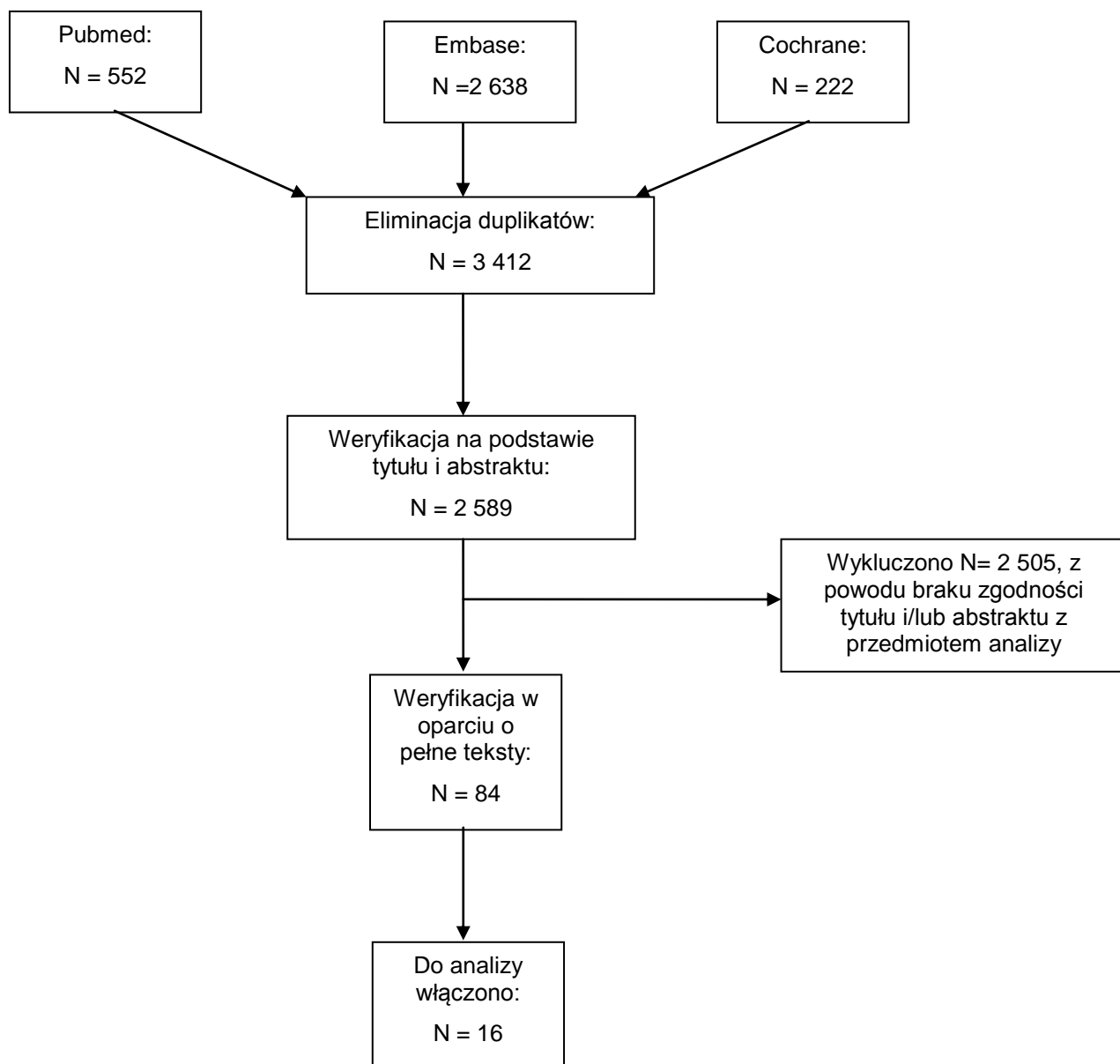
ID	Search Hits
#1	neoplasm* or carcinoma* or cancer* or tumor* or tumour* or adenoma*.ti,ab,kw (Word variations have been searched) 73576
#2	octreotide or sandostatin.ti,ab,kw (Word variations have been searched) 855
#3	MeSH descriptor: [Octreotide] explode all trees 528
#4	#2 or #3 855
#5	#1 and #4 222

EMBASE – Data wyszukiwania: 16.09.2013 r.

#	Searches	Results
1	(thymoma or craniopharyngioma or pinealoma or paraganglia or paraganglioma or multiple endocrine adenomatosis or multiple endocrine neoplasia or MEN or pheochromocytoma or PTC or Sipple or MEN2B or mucosal neuromata or wagenmann-froboese or MEN-1 or Wermer's).ti,ab,kw.	421109
2	(thymic or thymus or thyroid or endocrine gland\$ or adrenal or parathyroid or pituitary or craniopharyngeal duct or pineal or carotid or aortic body).ti,ab,kw.	404397
3	(neoplasm\$ or carcinoma\$ or cancer\$ or tumor\$ or tumour\$ or adenoma\$).ti,ab,kw.	2142495
4	2 or 3	2446369
5	exp thymoma/	8097
6	exp thyroid tumor/	42730
7	exp hypophysis tumor/	21235
8	exp parathyroid tumor/	5719
9	exp adrenal tumor/	24431
10	exp craniopharyngioma/	3460
11	exp pineal body tumor/	1499
12	exp paraganglioma/	4309
13	exp multiple endocrine neoplasia/	4035
14	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	103760
15	1 or 4 or 14	2776813
16	(octreotide or sandostatin).ti,ab,kw.	8879
17	exp octreotide/	15843
18	16 or 17	17378
19	(study or trial or systematic review or meta-analysis or metaanalysis).ti,ab,kw.	5358192
20	exp randomized controlled trial/	338922

21	exp controlled clinical trial/	472595
22	exp "systematic review"/	64080
23	exp meta analysis/	75611
24	19 or 20 or 21 or 22 or 23	5512488
25	15 and 18 and 24	2638

8.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań



9. Piśmiennictwo

- Antczak 2010** Antczak A (red) Wielka Interna , Pulmonologia część I , Jabłoński S., Brocki M., Guzy śródpiersia, Medical Tribune Polska, str. 486-489
- ATA 2009** Kloss RT., et al., Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association, The American Thyroid Association Guidelines Task Force, THYROID, Volume 19, Number 6, 2009 http://thyroidguidelines.net/sites/thyroidguidelines.net/files/file/ATA_MTC_Guidelines_2009.pdf (data dostępu 30.08.2013 r.)
- BAES 2003** Guidelines for the surgical management of endocrine disease and training requirements for endocrine surgery, British Association of Endocrine Surgeons, London, 2003 <http://www.baets.org.uk/wp-content/uploads/2013/02/BAETS-Guidelines-2003.pdf> (data dostępu 30.08.2013 r.)
- Balcerska 2011** Balcerska A , Bień E. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. Wybrane nowotwory rzadko występujące http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_2_2011_14_Strategie%20post%20C4%99powania_guzy_rzadko_wyst%20C4%99pujace.pdf [dostęp: 27.09.2013 r.]
- BTA/RCP 2007** British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer (Perros P, ed) 2nd edition. Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group. London: Royal College of Physicians, 2007 <http://www.baets.org.uk/wp-content/uploads/2013/02/management-thyroid-cancer-guideline.pdf> (data dostępu 30.08.2013 r.)
- Burgess 1999** Burgess, J. R. G. Octreotide Improves Biochemical, Radiologic, and Symptomatic Indices of Gastroenteropancreatic Neoplasia in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN-1): Implications for an Integrated Model of MEN-1 Tumorigenesis. Cancer 1999, 86, 2154-2159.
- CCO 2008** Falkson C, Bezjak A, Darling G, Gregg R, Malthaner R, Maziak D, et al. The management of thymoma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2008 Sep 6. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-11
- CCO 2012** Major P, et al., The Role of Octreotide in the Management of Patients with Cancer Practice Guideline Report #12-7, Cancer Care Ontario, 2012 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34421> (data dostępu 30.08.2013 r.)
- ChPL Sandostatin** Charakterystyka produktu leczniczego Sandostatin
- ChPL Sandostatin LAR** Charakterystyka produktu leczniczego Sandostatin LAR
- EANM 2012** Taieb D., et al., EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2012) 39:1977–1995 http://www.eanm.org/publications/guidelines/2012_published_OC_GL_Radionuclide_Imaging_of_Pheochromocytoma_and_Paraganglioma_a.pdf (data dostępu 30.08.2013 r.)
- ECS 2006** Atkinson AB., et la., Report on Endocrine Cancer. Regional Advisory Committee on Cancer. Department of Health, Social Services and Public Safety Castle Buildings, Stormont, Belfast, September 2006
- ES 2011** Freda PU., et al., Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96(4):894–904, 2011.
- ESMO 2012** Oberg K., et al., Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii120–vii123, 2012 http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii120.full.pdf (data dostępu 30.08.2013 r.)
- Faggiano 2008** Faggiano A, Brandao Tavares L, Tauchmanova L i in. Effect of treatment with depot somatostatin analogue octreotide on primary hyperparathyroidism (PHP) in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) patients. Clinical Endocrinology (2008) 69 , 756–762
- Falkson 2009** Falkson, C. B. B. The Management of Thymoma: A Systematic Review and Practice Guideline. Journal of Thoracic Oncology 2009, 4, 911-919.
- Frank-Raue 1995** Frank-Raue, K.; Raue, F.; Ziegler, R. [Therapy of Metastatic Medullary Thyroid Gland Carcinoma With the Somatostatin Analog Octreotide]. Med. Klin. (Munich) 1995, 90, 63-66.
- Fusco 2012** Fusco, A.; Giampietro, A.; Bianchi, A.; Cimino, V.; Lugli, F.; Piacentini, S.; Lorusso, M.; Tofani, A.; Perotti, G.; Lauriola, L.; Anile, C.; Maira, G.; Pontecorvi, A.; De, M. L. Treatment With Octreotide LAR in Clinically Non-Functioning Pituitary Adenoma: Results From a Case-Control Study. Pituitary 2012, 15, 571-578.
- GE 2012** Thakker RV., et al., Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 97: 2990–3011, 2012
- GE 2013** Strosberg JR., et al., Systemic Treatment in Unresectable Metastatic Well-Differentiated Carcinoid Tumors. Consensus Results From a Modified Delphi Process. Pancreas 2013;42: 397-404
- GRPTNT 2006** Januszewicz A., Januszewicz W., Jarzab B., Więcek A., Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z guzem chromochłonny. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie tętnicze rok 2006, tom 10, nr 1 http://www.kpbc.ukw.edu.pl/Content/46868/01_Guz_zalecenia.pdf (data dostępu 30.08.2013 r.)
- HAS 2001** Commission de la Transparence, Avis de la Commission, Sandostatin (octreotide) 50 µg/ml, solution injectable en ampoule, 100 µg/ml, solution injectable en ampoule, 500 µg/ml, solution injectable en ampoule, 11 juillet 2001
- HAS 2006** Haute Autorite de Sante, Avis, Sandostatin (octreotide) 50 µg/ml, solution injectable en ampoule, 100 µg/ml, solution injectable en ampoule, 500 µg/ml, solution injectable en ampoule, 13 decembre 2006
- ICD-10** http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70 [dostęp: 20.09.2013 r.]

- ITMIG 2011** Girard N., et al., Chemotherapy Definitions and Policies for Thymic Malignancies. J Thorac Oncol. 2011;6: S1749–S1755
- ISI 2009** Mam kunian G., et al., Neuroendocrine Tumors. A Comprehensive Guide to Diagnosis and Management. InterScience Institute, 4th edition, 2009 <http://www.interscienceinstitute.com/docs/Neuroendocrine-Tumors-4th-Edition.pdf> (data dostępu 30.08.2013 r.)
- ISI 2012** Vinik A.I., et al., Neuroendocrine Tumors. A Comprehensive Guide to Diagnosis and Management. InterScience Institute, 5th edition, 2009 <http://www.interscienceinstitute.com/docs/Neuroendocrine-Tumors-5th-Edition.pdf> (data dostępu 30.08.2013 r.)
- Kohlauerst 2006** Kohlauerst S, Igerc I. Is There a Role for Sandostatin Treatment in Patients With Progressive Thyroid Cancer and Iodine-Negative but Somatostatin-Receptor-Positive Metastases? Thyroid 2006, 16, 1113-1119.
- KRN 2013** http://epid.coi.waw.pl/km/std_zach/default.asp (data dostępu 11.09.2013 r.)
- Krysiak 2012a** Krysiak R, Okopień B. Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1. Pol. Merk. Lek., 2012, XXXII, 188, 116
- Krysiak 2012b** Krysiak R, Okopień B. Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2. Pol. Merk. Lek., 2012, XXXII, 190, 263
- Krysiak 2012c** Krysiak R i in. Nietypowe guzy przysadki. Pol. Merk. Lek., 2012, XXXII, 191, 323
- Lamarre-Cliche 2002** Lamarre-Cliche, M.; Gimenez-Roqueplo, A. P.; Billaud, E.; Baudin, E.; Luton, J. P.; Plouin, P. F. Effects of Slow-Release Octreotide on Urinary Metanephrine Excretion and Plasma Chromogranin A and Catecholamine Levels in Patients With Malignant or Recurrent Pheochromocytoma. Clin Endocrinol. (Oxf) 2002, 57, 629-634.
- Loehrer 2004** Loehrer, P. J., Sr.; Wang, W.; Johnson, D. H.; Aisner, S. C.; Ettinger, D. S. Octreotide Alone or With Prednisone in Patients With Advanced Thymoma and Thymic Carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. J Clin Oncol 2004, 22, 293-299.
- Longo 2012** Longo, F. F. Efficacy and Tolerability of Long-Acting Octreotide in the Treatment of Thymic Tumors Results of a Pilot Trial. American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials 2012, 35, 105-109.
- Lupoli 1996** Lupoli, G.; Cascone, E.; Arlotta, F.; Vitale, G.; Celentano, L.; Salvatore, M.; Lombardi, G. Treatment of Advanced Medullary Thyroid Carcinoma With a Combination of Recombinant Interferon Alpha-2b and Octreotide. Cancer 1996, 78, 1114-1118.
- Mahler 1990** Mahler C, Verhelst J, de Longueville M, Harris A. Long-term treatment of metastatic medullary thyroid carcinoma with the somatostatin analogue octreotide. Clin Endocrinol (Oxf). 1990 Aug;33(2):261-9.
- Modigliani 1989** Modigliani, E.; Guliana, J. M.; Maroni, M.; Guillausseau, J. P.; Chabrier, G.; Dupont, J. L.; Caron, J.; Roger, P.; Bentata, P. M.; Jacob, C.; . [Effects of Subcutaneous Administration of Sandostatine (SMS 201.995) in 18 Cases of Thyroid Medullary Cancer]. Ann. Endocrinol. (Paris) 1989, 50, 483-488.
- Modigliani 1992** Modigliani E, Cohen R. Results of Long-Term Continuous Subcutaneous Octreotide Administration in 14 Patients With Medullary Thyroid Carcinoma. Clinical Endocrinology 1992, 36, 183-186.
- NANETS 2010a** Phan AT., et al., NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Thorax (Includes Lung and Thymus), Pancreas 2010;39: 784-798 <http://www.nanets.net/pdfs/pancreas/08.pdf> (data dostępu 30.08.2013 r.)
- NANETS 2010b** Chen H, et al., The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Medullary Thyroid Cancer, Pancreas 2010;39: 775-783 <http://www.nanets.net/pdfs/pancreas/07.pdf> (data dostępu 30.08.2013 r.)
- NANETS 2013** Kunz PL., et al., Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors. Pancreas 2013;42: 557-577
- NCCN 2013a** National Comprehensive Cancer Network, Neuroendocrine Tumors. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines[®]), Version 2.2013 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf (data dostępu 30.08.2013 r.)
- NCCN 2013b** National Comprehensive Cancer Network, Thyroid Carcinoma. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines[®]), Version 2.2013 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf (data dostępu 30.08.2013 r.)
- NCCN 2014** National Comprehensive Cancer Network, Tymomas and Thymic Carcinomas. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines[®]), Version 1.2014 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thymic.pdf (data dostępu 30.08.2013 r.)
- Orphanet 2013** Orphanet Report Series- Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - June 2013 - Number 1. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf [dostęp: 27.09.2013]
- Palmieri 2002** Palmieri, G.; Montella, L.; Martignetti, A.; Muto, P.; Di, V. D.; De, C. A.; Lastoria, S. Somatostatin Analogs and Prednisone in Advanced Refractory Thymic Tumors. Cancer 2002, 94, 1414-1420.
- PGNE 2010** Jarzab B., Sporny S., Lange S., Włoch J., Lewiński A., (red), Diagnostyka i leczenie raka tarczycy — rekomendacje polskie. Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology Tom/Volume 61; Numer/Number 5/2010
- Prescrire 1995** New products: octreotide and pituitary adenomas. Prescrire International, October 1995/Volume 4 No 19, Translated from Rev Prescr Jan 1995; 15 (147): 19-21
- Prokurat 2011** Prokurat A. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. Wybrane nowotwory rzadko występujące. Guzy tarczycy. http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_2_2011_13_Zalecenia_guzy_tarczycy.pdf [dostęp: 27.09.2013 r.]

- PTOK 2011 - NET** Herman K., Jarzab M. (red.), Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r., Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011_08 [Nowotwory_wewn%C4%85trwydzielnicze.pdf](http://www.puo.pl/pdf/nowotwory_wewn%C4%85trwydzielnicze.pdf) (data dostępu 28.09.2013 r.)
- PUO** Krzakowski M. (red.), Nowotwory endokryne, Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/pdf/nowotwory_endokryne.pdf (data dostępu 29.08.2013 r.)
- PUO** Jarzab B. (red.), Rak tarczycy, Rekomendacje reprezentują wspólne stanowisko Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, Polskiego Towarzystwa Patologów i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego http://www.puo.pl/pdf/rak_tarczycy.pdf (data dostępu 28.08.2013 r.)
- Szczeklik 2011** Szczeklik A., (red.), Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011, Jarzab B. (red.) Choroby układu wewnątrzwydzielniczego, Składek K., Choroby śródpiersia, Zgliczyński W., Guzy przysadki, Jarzab B., Płaczkiewicz-Jankowska E., Rak tarczycy, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2011, str. 728, 1106-1118 i 1166-1169
- Warnet 1997** Warnet, A.; Harris, A. G.; Renard, E.; Martin, D.; James-Deidier, A.; Chaumet-Riffaud, P. A Prospective Multicenter Trial of Octreotide in 24 Patients With Visual Defects Caused by Nonfunctioning and Gonadotropin-Secreting Pituitary Adenomas. French Multicenter Octreotide Study Group. Neurosurgery 1997, 41, 786-795.
- Wei 2013** Wei ML, Kang D, Gu L, Qiu M, Zhengyin L, Mu Y . Chemotherapy for thymic carcinoma and advanced thymoma in adults (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 23;8:CD008588. doi: 10.1002/14651858.CD008588.pub2.
- Zgliczyński 2011** Zgliczyński W. (red.). Wielka Interna – Endokrynologia, Cz. 1. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011.
- Zlock 1994** Zlock, D. W.; Greenspan, F. S.; Clark, O. H.; Higgins, C. B. Octreotide Therapy in Advanced Thyroid Cancer. Thyroid 1994, 4, 427-431.