



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 217/2013 z dnia 14 października 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: oktreotyd w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44.

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: oktreotyd w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44.*

**Uzasadnienie**

*Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Dostępne doniesienia naukowe oraz dotychczasowe doświadczenie kliniczne pozwalają stwierdzić, że we wnioskowanych wskazaniach lek pozwala na kontrolowanie objawów choroby u części chorych, jego stosowanie jest zgodne z większością rekomendacji międzynarodowych oraz posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa działania.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: oktreotyd w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44.

Oktreotyd jest dostępny w postaci preparatów: Sandostatin 50 µg/ml, Sandostatin 100 µg/ml, Sandostatin 200 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań (s.c) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.) oraz Sandostatin LAR 10 mg, Sandostatin LAR 20 mg i Sandostatin LAR 30 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

Objęte zleceniem wskazania dotyczą: nowotwór złośliwy grasicy (ICD-10: C.37), nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10: C.73), nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego (ICD-10: D44) oraz nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego: przysadka (ICD-10: D44.3).

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a 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.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.



## Problem zdrowotny

### C37 – nowotwór złośliwy grasicy

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

### C73 – nowotwór złośliwy tarczycy

Rak tarczycy to nowotwór złośliwy wywodzący się z:

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

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

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

Obraz kliniczny nie jest charakterystyczny. U części chorych wskutek przerzutów powiększone są węzły chłonne szyjne. Szybki wzrost guzka, jego 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.

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.

### D44 z rozszerzeniami – nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego

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 gruczołowych 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, jajnika i jądra).

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 endokrynych (łagodne i złośliwe) nie wykazuje czynności hormonalnej, ale często zachowują wrażliwość na bodźce hormonalne (podczas transformacji złośliwej niektóre, zwłaszcza niżej zróżnicowane, tracą hormonowrażliwość).

Złośliwe nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego są stosunkowo rzadkimi jednostkami chorobowymi. Poza rakiem tarczycy i guzami neuroendokrynymi przewodu pokarmowego częstość występowania żadnego nowotworu układu wydzielania wewnętrznego nie przekracza 1/105. Wszystkie nowotwory układu endokrynnego spełniają definicję nowotworu rzadkiego (częstość występowania < 6/105).

Nowotwory endokryne dzielą się na sporadyczne lub dziedziczne, tzn. związane z zespołami mnogich nowotworów endokrynych (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). Do innych dziedzicznych zespołów nowotworowych obejmujących guzy endokryne należą: zespół von Hippela i Lindaua – naczyniaki OUN, guzy chromochłonne, zespół guzów chromochłonnych i przyzwojaków – nieczynne przyzwojaki albo guzy chromochłonne.

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

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

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

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

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

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

W guzach czynnych hormonalnie objawy zależą od rodzaju wydzielanego hormonu. Guz prolaktynowy prowadzi do zaburzeń lub braku miesiączki i mlekotoku u kobiet, 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.

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 czaszokardlak (2).

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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

U 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 argininę,
- Uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).

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

## Alternatywne technologie medyczne

Nowotwór złośliwy grasicy (C37): wytyczne amerykańskie (NCCN) wskazują na zastosowanie obok oktreotydu (również typu LAR) w ramach II linii chemioterapii, leków takich jak: etopozyd, pemetreksed, ifosfamid, 5-FU i leukoworynę, gemcytabinę 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 (oktreotyd i lanreotyd) 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 (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.

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 (oktreotyd, lanreotyd) w przypadku wystąpienia objawów uogólnienia choroby (biegunka, napady zaczerwienienia, utrata masy ciała czy bóle kości). Analogi te niekiedy łączy się z interferonem alfa.

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

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

## Skuteczność kliniczna

### 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 wyniosła 2 miesiące dla monoterapii oktreotydem oraz 9,2 mies. dla oktreotydu i prednizonu łącznie.

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

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

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

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 (antygen rakowopłodowy - 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 przeciwnowotworowych efektów 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 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-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 kalcytoniny 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 prognozy nerkowej dla fosforanów. Stężenie parathormonu w surowicy istotnie zmniejszyło się u wszystkich pacjentów, ale uległo unormowaniu tylko 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 alfa 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 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.

Ponadto do grupy D44 włączono 1 badanie prospektywne Lamarre-Cliche 2001 (N=10), analizujące pacjentów z guzem chromochłonny, 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 wydalania 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 chromochłonny. 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 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.

### **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.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono danych.

### **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 stosowania oktreotydu. Dla nowotworów endokrynnych odnaleziono 8 wytycznych - wszystkie zalecające oktreotydu, m.in. w guzach chromochłonnych, przyzwojakach, 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 jedną rekomendację refundacyjną (HAS 2001 i 2006), z pozytywną rekomendacją odnośnie zastosowania oktreotydu w leczeniu niesekrecyjnych gruczołaków.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-OT-431-34/2013, Podanie oktreotydu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.