



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sandostatin Lar (oktreotydyd) we wskazaniu: przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma oraz kortykotropinoma (ICD-10: D44.3)

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

Raport nr: OT.434.28.2016

Data ukończenia: 02.09.2016 r.

Wykaz skrótów

ACTH	hormon adrenokortykotropowy
AHS	Alberta Health Services
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GH	Hormon wzrostu
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCODR	<i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PLN	Polski złoty
PO	poziom odpłatności
Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TRH	hormon uwalniający tyreotropinę
TSH	hormon tyreotropowy
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
ZiN	<i>Zorginstituut Nederland</i>

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Problem zdrowotny.....	5
2.2.1. Interwencja oceniana	7
2.2.1.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	7
2.2.2. Komparatory	8
2.2.3. Liczebność populacji	10
3. Opinie ekspertów	11
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	12
4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	16
5. Finansowanie ze środków publicznych	17
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	17
6. Wskazanie dowodów naukowych	23
6.1. Analiza kliniczna	23
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	23
6.1.2. Charakterystyka badań i ich wyniki	23
6.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	31
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	33
8. Podsumowanie	33
9. Załączniki	35
9.1. Strategie wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych	35
9.2. Wykaz publikacji wykluczonych z analizy na podstawie pełnego tekstu	37
9.3. Diagram PRISMA	38
10. Piśmiennictwo	39

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	2016-05-06 PLA.4600.275.2016.1.ISU
---	---------------------------------------

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

- Sandostatin Lar (okreotydy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiolka, ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem 2,5 ml, kod EAN: 5909990450513,
- Sandostatin Lar (okreotydy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiolka, ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem 2,5 ml, kod EAN: 5909990459612,
- Sandostatin Lar (okreotydy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiolka, ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem 2 ml, kod EAN: 5909990459711

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

Inne niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma oraz kortykotropinoma (ICD-10: D44.3)

Typ zlecenia:

Na podstawie art. 31 n ust 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Dawka	Wielkość opakowania
Sandostatin LAR	okreotydy	30 mg	1 fiolka
		20 mg	1 fiolka
		10 mg	1 fiolka

źródło: pismo zlecające MZ

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg, Niemcy

2. Problem decyzyjny

Dnia 06.05.2016 r. pismem z dnia 04.05.2016 r., znak PLA.4600.275.2016.1.ISU, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) otrzymała z Ministerstwa Zdrowia zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych w katalogu chemioterapii leków:

- Sandostatin Lar (oktreotydy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiolka, ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem 2,5 ml, kod EAN: 5909990450513,
- Sandostatin Lar (oktreotydy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiolka, ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem 2,5 ml, kod EAN: 5909990459612,
- Sandostatin Lar (oktreotydy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiolka, ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem 2 ml, kod EAN: 5909990459711

we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczolów wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma oraz korykotropinoma (ICD-10: D44.3) z uwzględnieniem: skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Zlecenie wystosowano na podstawie art 31n ust. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.).

Termin do przygotowania przedmiotowych materiałów wyznaczono na do 02.09.2016 r.

2.1. Problem zdrowotny

Korykotropinoma

Gruczolaki wydzielające ACTH są drugim najbardziej powszechnym rodzajem gruczolaka przysadki, stanowiące 5 do 10 procent gruczolaków przysadki wydzielających hormony, a nawet 35 % raków przysadki. Gruczolak wydzielający ACTH powoduje chorobę Cushinga, który jest najczęściej mikro gruczolakiem, dotyka mężczyzn trzy razy częściej niż kobiety i jest związana z objawami takimi jak: otyłość centralna, objawy neuropsychiatryczne, rozstępny, łatwe siwienie, ścieńczenie skóry, nadmierne owłosienie, osteopenia i bliższe miopatie.

Źródło: AHS 2012

Tyreotropinoma

Definicja

Guz tyreotropinowy to gruczolak przysadki wywodzący się z komórek tyreotropowych, wydzielający TSH, będący rzadką przyczyną nadczynności tarczycy.

Epidemiologia

Guz tyreotropinowy stanowi około 1 % wszystkich guzów przysadki, występuje zazwyczaj u osób w średnim wieku.

Obraz kliniczny

W badaniu przedmiotowym z reguły stwierdza się wole oraz kliniczne objawy nadczynności tarczycy o różnym nasileniu. U większości chorych w momencie rozpoznania guz przysadki osiąga rozmiary makrogruczolaka, często wykazującego ekspansję pozasiadłową, toteż objawy neurologiczne w postaci bólu głowy i zaburzeń widzenia mogą dominować nad objawami nadczynności tarczycy. Często występują zaburzenia czynności gonad: u mężczyzn upośledzone libido i zaburzenia wzwodu, a u kobiet wtórny brak miesiączki.

Rozpoznanie guza tyreotropinowego polega na wykazaniu zwiększonych stężeń hormonów tarczycy (FT4 i FT3) przy niezahamowanym wydzielaniu TSH (stężenie TSH zwiększone u ~2/3 chorych, a prawidłowe u pozostałych) oraz uwidocznieniu guza przysadki w TK lub MR. Brak zwiększenia wydzielania TSH po podaniu TRH potwierdza rozpoznanie.

Okolo 70 % przypadków guza tyreotropinowego przebiega z nadmiernym wydzielaniem α SU. Stwierdzenie zwiększonego stężenia α SU lub iloraz stężeń molowych α SU i TSH>1 ułatwia rozpoznanie guza tyreotropinowego.

Zwiększone stężenie TSH oraz hormonów tarczycy można spotkać w rzadko występującej oporności na hormony tarczycy. W różnicowaniu pomaga wykazanie zahamowania wydzielania TSH po upływie 8-10 dni podawania trijodotyroniny w dawce 80-100 μ g/d. W 80 % przypadków oporności na hormony tarczycy dochodzi wówczas do zahamowania wydzielania TSH, którego nie obserwuje się w przypadku guza tyreotropinowego.

Często spotykanym błędem jest rozpoznawanie guza tyreotropinowego u osób z niewyrównaną pierwotną niedoczynnością tarczycy na podstawie zwiększonego stężenia TSH i uwidocznionego w TK guza przysadki. Do przerostu przysadkowych komórek tyreotropowych dochodzi wówczas na skutek braku zwrotnego oddziaływania na nie hormonów tarczycy. Taki przerost przysadki można odróżnić od gruczolaka autonomicznie wydzielającego TSH tylko wykonując MR z kontrastem. Po wyrównaniu niedoczynności tarczycy L-tyroksyną szybko dochodzi u tych chorych do normalizacji stężenia TSH i zmniejszenia rozmiarów przysadki.

Leczenie

Leczeniem z wyboru jest przezklinowa resekcja guza. Wskazane jest wcześniejsze zastosowanie analogu somatostatyny o przedłużonym działaniu w celu uzyskania eutyreozy i zmniejszenia rozmiarów oraz konsystencji guza.

Samo leczenie operacyjne jest skuteczne tylko u 1/3 chorych. Dodatkowo radioterapia guza nieznacznie poprawia wyniki leczenia. Głównymi przyczynami niepowodzeń są duże rozmiary i ekspansja guza do zatoki jamistej oraz jego twardy, włóknisty charakter. Wcześniejsze leczenie wtórnej nadczynności tarczycy lekami przeciwtarczycowymi, jodem promieniotwórczym lub wykonanie operacji tarczycy może pogorszyć wyniki leczenia neurochirurgicznego. Zmniejszenie stężenia wolnych hormonów tarczycy powoduje bowiem zwiększenie wydzielania TSH przez guz przysadki oraz większą aktywność proliferacyjną jego komórek, prowadząc tym samym do zwiększenia inwazyjności guza.

Źródło: Szczeklik 2014

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencja oceniana

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej produktu leczniczego [ChPL Sandostatin LAR]

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	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
Substancja czynna	okreotydyd
Droga podania	Głębokie wstrzyknięcie w mięsień pośladowy
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na terenie Polski w ramach procedury narodowej. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.11.2008 r. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4597, 4596, 4595
Kod ATC	Kod ATC: H01CB02 Grupa farmakoterapeutyczna: hormony hamujące wzrost
Mechanizm działania	Oktreotydyd 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 wewnętrzwydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP). U zwierząt okreotydyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, wykazując większą selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu. U zdrowych ochotników wykazano, że okreotydyd hamuje: <ul style="list-style-type: none"> • uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią wywołaną przez podanie insuliny; • poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów, wytwarzanych przez wewnętrzwydzielniczy układ GEP, oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę; • uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH). W przeciwieństwie do somatostatyny okreotydyd 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).
Zarejestrowane wskazania	Leczenie pacjentów z akromegalią: <ul style="list-style-type: none"> • 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 efektu działania radioterapii. Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowalająco reagują na leczenie produktem Sandostatin podawanym podskórnym: <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Przeciwwskazania	Znana nadwrażliwość na okreotydyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

2.2.1.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Sandostatin LAR m.in. we wnioskowanym wskazaniu był wcześniej przedmiotem oceny Agencji w 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Stanowisko RP i rekomendację Prezesa RP przedstawia tabela poniżej.

Tabela 2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Stanowisko RP/Rekomendacja Prezesa	Treść/uzasadnienie
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: okreotydy w rozpoznaniach, dla których wydano zgodę na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44.	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: okreotydy w rozpoznaniach, dla których wydano zgodę na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Okreotydy 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.</p>
Rekomendacja nr 139/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie okreotydy w rozpoznaniach, dla których wydano zgodę na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44 - rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie okreotydy w rozpoznaniach, dla których wydano zgodę na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: okreotydy w rozpoznaniach, dla których wydano zgodę na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44.</p> <p>Dostępne doniesienia naukowe oraz opinie ekspertów klinicznych pozwalają stwierdzić, że we wnioskowanych wskazaniach lek umożliwi kontrolowanie objawów choroby oraz wzrostu guza.</p> <p>Większość zidentyfikowanych wytycznych klinicznych oraz międzynarodowych organizacji działających w ochronie zdrowia rekomenduje stosowanie okreotydy we wnioskowanym zakresie wskazań.</p> <p>Docelowo zasadne wydaje się umieszczenie leku w ocenianych wskazaniach w katalogu chemioterapii.</p>

2.2.2. Komparatory

Tabela 3. Technologie alternatywne wg eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję

Technologie alternatywne	Opinia eksperta klinicznego – Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	
Technologie medyczne aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu	<p>„Leczeniem pierwszego wyboru w guzach typu tyreotropinoma jest zabieg operacyjny, który jednak czasem poprzedzony jest przygotowawczą terapią okreotydem z uwagi na wiekość i/lub inwazyjny wzrost zmiany. Zastosowanie okreotydy nie jest w tym przypadku leczeniem alternatywnym, ale raczej uzupełniającym. W przypadku guzów nieoperacyjnych lub niedoszczętnie wyciętych zastosowanie okreotydy jest leczeniem pierwszego rzutu. Za alternatywne można uznać jedynie zastosowanie lanreotydu (preparat Somatulin Autogel). Inne metody leczenia (radioizotopowe, chemioterapia) są kolejnym</p>	<p>„Kortykotropinoma:</p> <p>Leczenie operacyjne neurochirurgiczne usunięcia gruczolaka przysadki typu kortykotropinoma</p> <p>Inhibitory steroidogenezy: ketokonazol, metyrapon, mitotan, aminoglutetamid, etomidat</p> <p>Radioterapia</p> <p>Tyreotropinoma:</p> <p>Leczenie operacyjne neurochirurgiczne usunięcia gruczolaka przysadki typu</p>

	<p>etapem terapii, a nie terapią alternatywną.</p> <p>W przypadku koryktotropinoma leczeniem z wyboru jest także leczenie operacyjne poprzedzone przygotowaniem lekami z tzw. grupy inhibitorów steroidogenezy (np. ketokonazol, metyrapon, etomidat). Leczenie okreotydem jest stosowane niezmiernie rzadko, jedynie w wyselekcjonowanych przypadkach, jeśli w badaniu histopatologicznym stwierdza się obecność receptorów sst-2 i sst-5. Należy jednak zaznaczyć, że najnowsze wytyczne Endocrine Society nie rekomendują sandostatyny do leczenia koryktotropinoma. Za terapię uzupełniającą można również uznać zastosowanie leków takich jak: kabergolina (Dostinex), pasireotyd (Signifor) czy mifepriston, z których zwłaszcza pasireotyd budzi duże nadzieje na skuteczność. Inne metody leczenia (leczenie radioizotopowe) są kolejnym etapem terapii, a nie terapią uzupełniającą.”</p>	<p>tyreotropinoma</p> <p>Agoniści dopaminy: kabergolina, bromokryptyna, parloodel</p> <p>Radioterapia</p>
<p>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona (całkowicie lub częściowo) przez ocenianą technologię lekową, w przypadku objęcia jej refundacją</p>	<p>„Nie ma takich technologii”</p>	<p>„-przygotowanie do zabiegu neurochirurgicznego,</p> <p>-większa skuteczność operacji neurochirurgicznej poprzez zmniejszenie wielkości guza i/lub zmianę jego konsystencji,</p> <p>uzupełniające leczenie pooperacyjnej sytuacji niedoszczętnego usunięcia gruczolaka przysadki typu koryktotropinoma i tyreotropinoma”</p>
<p>Najtańsza technologia stosowana w Polsce w ocenianym wskazaniu</p>	<p>„Tyreotropinoma: Somatulin Autogel Koryktotropinoma: Ketokonazol (lek refundowany)”</p>	<p>„Tyreotropinoma: Leczenie operacyjne neurochirurgiczne, nie ma innej możliwości przygotowania do zabiegu.</p> <p>Koryktotropinoma: Leczenie operacyjne neurochirurgiczne po uprzednim przygotowaniu inhibitorami steroidogenezy</p>
<p>Najszybsza wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu</p>	<p>„Najszybszą technologią we wskazaniu tyreotropinoma jest zastosowanie analogów somatostatyny (do których należy opiniowany okreotydy). Są one skuteczne w terapii tego typu guzów z uwagi na działanie hamujące sekrecję TSH oraz działanie antyproliferacyjne. Oba te mechanizmy działania leku są opisane w aktualnych podręcznikach i pracach naukowych poruszających to zagadnienie.</p> <p>Źródło:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zieliński G., Podgórski JK, Warczyńska A i wsp., Thyrotropin-TSH secreting pituitary tumor. Przegl Lek. 2002;59(12):1018-23. 2. Fukuhara N, Horiguchi K, Nishioka H, Suzuki H i wsp., Short-term preoperative octreotide treatment for TSH-secreting pituitary adenoma. Endocr J. 2015;62(1):21-7. <p>W przypadku koryktotropinoma najszybszą metodą leczenia farmakologicznego są inhibitory steroidogenezy, natomiast wśród analogów somatostatyny zdecydowanie najszybszy jest pasireotyd.</p> <p>Źródło:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nieman LK, Biller BM, Finding JW. i wsp. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 	<p>„Żadna ze stosowanych technologii nie jest 100 % skuteczna.</p> <p>Leczeniem z wyboru w tych guzach przysadki stosowanym w Polsce jest zabieg operacyjny neurochirurgiczny usunięcia guza a jego szacunkowa skuteczność wynosi odpowiednio – dla koryktotropinoma (65-90 % w zależności od wielkości guza) a dla tyreotropinoma (33 %).”</p>

	<p>100(8): 2807-31.</p> <p>2. de Bruin C, Feelders RA, Lamberts SW, Hofland LJ. Somatostatin and dopaminę receptors as targets for medical treatment of Cushing's syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2009;10(2):91-102."</p>	
<p>Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznanych/stosowanych w Polsce, w ocenianym wskazaniu</p>	<p>„Zastosowanie analogów somatostatyny jest technologią rekomendowaną w aktualnych wytycznych w leczeniu guzów typu tyreotropinoma.</p> <p>Źródło:</p> <ol style="list-style-type: none"> Zieliński G., Podgórski JK, Warczyńska A i wsp., Thyrotropin-TSH secreting pituitary tumor. Przegl Lek. 2002;59(12):1018-23. Fukuhara N, Horiguchi K, Nishioka H, Suzuki H i wsp., Short-term preoperative octreotide treatment for TSH-secreting pituitary adenoma. Endocr J. 2015;62(1):21-7. <p>Zastosowanie okreotydy w guzach typu koryktropinoma nie jest technologią rekomendowaną w zaleceniach, ale raczej leczeniem stosowanym w wybranych przypadkach nieskuteczności innych technologii.</p> <p>Źródło:</p> <ol style="list-style-type: none"> Nieman LK, Biller BM, Finding JW. i wsp. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(8): 2807-31. de Bruin C, Feelders RA, Lamberts SW, Hofland LJ. Somatostatin and dopaminę receptors as targets for medical treatment of Cushing's syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2009;10(2):91-102." 	<p>„Biografia: brak wytycznych polskich towarzystw naukowych</p> <p>Podstawą leczenia jest leczenie operacyjne neurochirurgiczne, polegające na usunięciu gruczolaka przysadki typu koryktropinoma czy tyreotropinoma, po odpowiednim przygotowaniu przedoperacyjnym tj. wyrównaniu zaburzeń hormonalnych i wodno-elektrolitowych.</p> <p>W przypadku guza koryktropinoma wskazane jest przygotowanie farmakologiczne inhibitorem steroidogenezy nadnerczowej. W przypadku niedoszczędności zabiegu lub nawrotu choroby (wznowa guza) należy zastosować reoperację a w przypadku jej nieskuteczności – obustronną adrenalektomię lub radioterapię na okolicę guza.</p> <p>Obie te metody leczenia są bardzo obciążającymi zabiegami i wiążą się z rozwojem pozazabiegowej niedoczynności przysadki lub nadnerczy i wówczas Pacjent wymaga leczenia hormonalnego substytucyjnego do końca życia.</p> <p>W przypadku guza tyreotropinoma jest zabieg operacyjny neurochirurgiczny – przezklinowa resekcja guza (skuteczność leczenia ok. 30 % z uwagi na duże wymiary guza i jego ekspansję do zatoki jamistej oraz jego strukturę – twardość i zwłóknienie).”</p>

Leki aktualnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu ICD-10: D44.3 podano w roz. 5.1. niniejszego raportu.

Natomiast metody postępowania zalecane w wytycznych praktyki klinicznej opisano w roz. 4.1. przedmiotowego raportu.

2.2.3. Liczebność populacji

Tabela 4. Liczebność populacji wg eksperta klinicznego, ankietywanego przez Agencję

Liczebność populacji	Opinia eksperta klinicznego – Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	
Liczba osób w Polsce z rozpatrywanym wskazaniem, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	„W skali kraju zapewne kilkadziesiąt osób. Z danych literaturowych wynika, iż tyreotropinoma stanowi <1% wszystkich guzów przysadki, natomiast częstość koryktropinoma populacji europejskiej szacuje się na 30/mln, a roczną zapadalność 2-3/mln”	„Koryktropinoma stanowi 10-15 % wszystkich guzów przysadki, co może stanowić ok. 500-800 pacjentów/rok Tyreotropinoma 1 % wszystkich czynnych hormonalnie guzów przysadki, co w polskich warunkach daje około 50 pacjentów/rok -oszacowanie własne”
Liczba osób, u których interwencja jest obecnie stosowana w rozpatrywanym wskazaniu	„Zapewne mniej niż 100 osób”	„Tyreotropinoma ok. 50 pacjentów/rok Koryktropinoma – dane liczbowe mi nieznane”
Liczba osób z wnioskowanym wskazaniem, przy założeniu kontynuacji finansowania		„Koryktropinoma ok. 1000 pacjentów/rok

oceniającego leku.	Tyreotropinoma 1 % ok. 100 pacjentów/rok -oszacowanie własne"
--------------------	--

Tabela 5. Liczebność pacjentów ze wskazaniem ICD-10: D44.3 przyjmujących chemioterapię

Produkt rozliczeniowy	2013	2014	2015	2016	Suma
BORTEZOMIBUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG				1	1
CHEMIOTERAPIA NIESTANDARDOWA	4	5			5
CISPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG		1			1
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			1		1
GEMCITABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG		1			1
IMIGLUCERASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 J.M.			1		1
OCTREOTIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			6	3	6
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG		1	1		2
PROCEDURA PODANIA LEKU ZAWIERAJĄCEGO SUBSTANCJĘ CZYNNĄ (THALIDOMIDUM) - 100 MG				1	1
RITUXIMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			1		1
SOMATROPINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG				1	1
TRIPTORELINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			1	1	1
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			1		1
Suma	4	6	9	6	16

3. Opinie ekspertów

Tabela 6. Opinia ekspertów klinicznych, ankietyowanych przez Agencję w sprawie finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej

Opinia w sprawie finansowania ze środków publicznych	Opinia eksperta klinicznego – Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	
Oceniana technologia lekowa powinna być finansowana ze środków publicznych (argumenty za/przeciw)	<p>„Okreotydy (cykliczny oktapeptyd) jest pochodną somatostatyny o dłuższym od niej czasie działania i podobnych właściwościach farmakologicznych, hamującym patologiczne uwalnianie hormonów w guzach hormonalnie czynnych. Skutecznie hamuje wydzielanie: m.in. hormonu wzrostu (GH), prolaktyny, hormonu tyreotropowego oraz serotoniny i peptydów uwalnianych przez wewnętrzny układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP). W przeciwieństwie do somatostatyny, okreotydy hamuje głównie uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje efektu „z odbicia”, wynikającego z hipersekcji hormonów.</p> <p>Niezwykle istotne jest także jego działanie antyproliferacyjne, hamujące progresję guza. Lek ten stosowany jest do łagodzenia objawów związanych z produkcją hormonów przez nowotwór, jako przygotowania do zabiegu operacyjnego. W grupie chorych z niepowodzeniem leczenia zabiegowego, bądź brakiem możliwości jego przeprowadzenia, pozwala na skuteczne leczenie objawów, przy jednoczesnym hamowaniu progresji choroby.</p>	<p>„Sandostatin LAR</p> <ul style="list-style-type: none"> -hamuje nadprodukcję i wydzielanie hormonów przez te guzy tj. ACTH w koryktropinoma i TSH w tyreotropinoma, które następnie pobudzają hormony obwodowe odpowiadają za rozwój objawów klinicznych. Wyrównanie hormonalne powoduje złagodzenie lub ustąpienie objawów klinicznych choroby ale również zmniejsza ryzyko powikłań okołoperacyjnych, -zmniejszenie objętości guza, co prowadzi do poprawy pola widzenia tych chorych oraz poprawia skuteczność leczenia operacyjnego usunięcia guza -zmiana konsystencji guza (zmiękczenie) również prowadzi do poprawy skuteczności leczenia operacyjnego usunięcia guza, -obecność receptorów somatostatynowych na komórkach tych guzów dzięki którym działa ten

	W związku z tym efektem antyproliferacyjnym towarzyszącym hamowaniu patologicznej sekrecji hormonów, zastosowanie leku jest wskazane także u chorych z guzami wydzielającymi hormon tyreotropowy i w niektórych przypadkach koryktotropinoma, jako wskazanie inne niż określone w ChPL. W tych wskazaniach lek powinien być finansowany ze środków publicznych.”	lek”
Oceniana technologia lekowa nie powinna być finansowana ze środków publicznych (argumenty za/przeciw)	„Nie znam takich przyczyn”	
Własne stanowisko w kwestii być finansowana ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej	<p>„Tyreotropinoma: Wobec dowodów opartych na faktach, iż stosowanie leku zmniejsza sekrecję TSH i łagodzi objawy spowodowane przez tyreotropinoma, a tym samym przedłuża życie chorych oraz poprawia jakość, czy też, pozwalana przygotowanie do leczenia zabiegowego, niekiedy niemożliwego bez zastosowania leku oktreotydy, finansowanie tego leczenia ze środków publicznych we wskazaniu „tyreotropinoma” jest całkowicie uzasadnione.</p> <p>Koryktotropinoma: Wobec dowodów [de Briun i wsp. 2009], iż w wybranych przypadkach (w wyselekcjonowanych guzach posiadających ekspresję odpowiednich receptorów) zastosowanie leku zmniejsza sekrecję ACTH i łagodzi objawy spowodowane przez koryktotropinoma, a tym samym przedłuża życie chorych oraz poprawia jakość, czy też, pozwala na przygotowanie do leczenia zabiegowego niekiedy niemożliwego bez zastosowania leku oktreotydy, finansowanie tego leczenia ze środków publicznych we wskazaniu „koryktotropinoma” wydaje się zasadne, choć jego zastosowanie będzie niezwykle rzadkie i ograniczone do wyselekcjonowanych przypadków opornych na inne leki.”</p>	<p>„Analogi somatostatyny w tym Sandostatin LAR hamując produkcję i wydzielanie hormonów przez koryktotropinoma tyreotropinoma, powodują istotną redukcję lub ustąpienie objawów klinicznych z nimi związanych u tych chorych a co za tym idzie poprawiają komfort życia i współczynniki przeżycia tych chorych. Ponadto odpowiednie przygotowanie przedoperacyjne lekiem Sandostatin LAR zmniejsza ryzyko powikłań okołoperacyjnych. Poprzez działanie antyproliferacyjne Sandostatin LAR może zmniejszyć objętość guza. Zmiana konsystencji guza (zmiękczenie) również prowadzi do poprawy skuteczności leczenia operacyjnego.</p> <p>Zastosowanie Sandostatin LAR w Tyreotropinoma jako przygotowanie do leczenia chirurgicznego nie ma innej alternatywy.”</p>

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 12.08.2016 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu nowotworu przysadki – guzów typu tyreotropinoma i koryktotropinoma.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed), Embase (dostęp przez Ovid), TRIP [www.tripdatabase.com/] z ograniczeniem do publikacji w języku angielskim i polskim;
- National Guideline Clearinghouse [guideline.gov/]
- Guidelines International Network (GIN);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [www.nice.org.uk/]
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [www.sign.ac.uk/]
- Australian Clinical Practice Guidelines [www.clinicalguidelines.gov.au/]
- New Zealand Guidelines Group [www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group]
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre [kce.fgov.be/]

oraz internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami leczenia nowotworów, w tym endokrynologicznych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [ptok.pl/strona_glowna]
- European Society for Medical Oncology (ESMO) [www.esmo.org/]
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [www.nccn.org]
- National Cancer Institute [www.cancer.gov/]
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE) [www.ptendo.org.pl/]

- European Society of Endocrinology (ESE) [www.es-e-hormones.org/]
- European NeuroEndocrine Association (ENEA) [www.eneassoc.org/]
- European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) [www.enets.org/]
- Endocrine Society (ES) [www.endocrine.org/]
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) [www.aace.com/]
- American College of Endocrinology (ACE) [www.aace.com/college].

W tabeli poniżej opisano interwencje zalecane w wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów guzami przysadki wydzielającymi ACTH (kortykotropinoma) lub TSH (tyreotropinoma).

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Autor/organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013a (Polska)	W chorobie Cushinga spowodowanej gruczolakiem przysadki farmakoterapia jest stosowana w ramach postępowania przygotowującego do resekcji lub wspomagająco. W przypadku nieskuteczności postępowania chirurgicznego stosuje się inhibitory steroidogenezy (np. mitotan, ketokonazol, metyrapon), a ostatnio wprowadza się analog somatostatyny (pasireotydy).
ETA 2013 (Europa)	<p>Chirurgiczne usunięcie gruczolaka jest I linią leczenia tyreotropinoma, z adenomektomią przez zatokę klinową lub subfrontalną, umożliwiając całkowite usunięcie guza i powrót normalnego funkcjonowania przysadki/tarczycy [jakość dowodów: wysoka (+++), siła zaleceń: silna].</p> <p>Jeżeli operacja i farmakoterapia są przeciwwskazane lub odrzucone można rozważyć frakcjonowaną radioterapię stereotaktyczną lub radiochirurgię. Jednak nie są dostępne dane dotyczące odsetka sukcesu radioterapii, oprócz pozytywnych doświadczeń z inwazyjnym tyreotropinoma leczonym dwustopniowo operacyjnie i <i>gamma knife</i> [jakość dowodów: niska (+), siła zaleceń: słaba].</p> <p>Farmakoterapia w tyreotropinoma opiera się głównie na podawaniu analogów somatostatyny, które mają wysoką skuteczność w redukcji wydzielania TSH z nowotworowych tyotropów. Leczenie długodziałającymi analogami somatostatyny, takimi jak: oktreotydy Lar lub lanreotydy SR czy lanreotydy Autogel, powoduje redukcję wydzielania TSH i α-GSU z przywróceniem stanu eutyreozы [jakość dowodów: wysoka (+++), siła zaleceń: silna].</p> <p>Receptory dopaminy typu 2 są obecne w większości tyreotropinoma i dlatego agoniści dopaminy, takie jak: bromokryptyna lub kabergolina są stosowane w leczeniu tych pacjentów. Jednak dostępne dowody nie są jednoznaczne i w większości przypadków obserwowano tylko częściowe tłumienie TSH [jakość dowodów: niska (+), siła zaleceń: słaba].</p>
MCNCNG 2012 (Anglia) (aktualizacja 2014-2016)	Optymalnym leczeniem kortykotropowych gruczolaków przysadki jest resekcja chirurgiczna poprzez selektywną adenomektomię (przez zatokę klinową). W przypadku niepowodzenia pierwszej operacji lub nawrotu po okresie remisji wybór leczenia powinien zostać przedyskutowany z pacjentem; do dyspozycji są: powtórzenie operacji przysadki, radioterapia lub obustronna adrenaektomia. W ramach farmakoterapii wyróżnia się: leki oddziałujące na poziom przysadka-podwzgórze (agoniści dopaminy – kabergolina), leki bezpośrednio oddziałujące na guz (nowy analog somatostatyny – pasireotydy), inhibitory wydzielania kortyzolu na poziomie nadnerczy (inhibitory biosyntezy steroidów: metyrapon, ketokonazol).
YCN 2013, ACN 2013 (Anglia)	<p>W guzach wydzielających ACTH metyrapon i ketokonazol mogą pomóc w kontroli/normalizacji poziomu kortyzolu poprzez hamowanie szlaku jego syntezy w nadnerczach. Pacjenci mogą odnieść korzyść także ze stosowania kabergoliny. Pasireotydy ostatnio zarejestrowano do stosowania w chorobie Cushinga. Farmakoterapia jest często podawana pacjentom z wysokim poziomem kortyzolu przez co najmniej 6 tygodni w celu optymalizacji przez operację. Jest ona także odpowiednia do zastosowania po operacji, która nie doprowadziła do wyleczenia, podczas oczekiwania na korzyść z radioterapii i/lub adrenaektomii obustronnej.</p> <p>Tyotropinoma są rzadkimi guzami, dla których jest dostępnych mniej danych. Guzy powodujące uciskające objawy/sygnały powinny być leczone operacyjnie, mogą także odpowiadać na terapię <u>analogiem somatotropiny</u>, radioterapię lub radiochirurgię.</p>
IRSA 2004 (międzynarodowa)	W przypadku wystąpienia gruczolaka przysadki wydzielającego ACTH stosuje się: wycięcie guza jako I linię leczenia, radioterapię jako II linię leczenia, ketokonazol, metapyron jako III linię leczenia oraz adrenaektomię jako IV linię leczenia.
NCI 2016 (USA)	<p>Standardowymi opcjami leczenia guzów przysadki wydzielających ACTH są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • operacja (zazwyczaj przez zatokę klinową), • operacja z radioterapią, • radioterapia, • inhibitory steroidogenezy, w tym mitotan, metyrapon, ketokonazol i aminoglutetimid. <p>Dla pacjentów z kortykotropowym gruczolakiem mikrochirurgia przezklinowa jest postępowaniem z wyboru. W przypadkach uporczywej hiperkortyzolemii może być wymagane wczesne powtórzenie badania i/lub radioterapia lub laparoskopowa adrenaektomia obustronna.</p> <p>Radioterapię stosuje się u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do operacji i podaje się ją jako terapię adjuwantową u pacjentów z chorobom szcztąkową lub nawracającym aktywnym guzem.</p> <p>Farmakoterapię rozważa się jako uzupełnienie mikrochirurgii przezklinowej, gdy choroba jest szcztąkowa i w przypadkach, w których oczekuje się na efekty radioterapii. Stosuje się inhibitory steroidogenezy (mitotan,</p>

Autor/organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>metyrapon, ketokonazol i aminoglutetimid).</p> <p>Opcją terapeutyczną znajdującą się w fazie badań jest radiochirurgia stereotaktyczna.</p> <p>Standardowymi opcjami leczenia guzów przysadki wydzielających tyreotropinę są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • operacja (zazwyczaj przez zatokę klinową), • analogi somatostatyny, takie jak oktreotydy. <p>Operacja przezklinowa jest postępowaniem z wyboru u pacjentów z gruczolakiem tyreotropowym. Adjuwantowa radioterapia może być zastosowana kiedy wiadomo, że operacja nie przynosi oczekiwanego rezultatu, nawet jeżeli pacjent jest nadal w stanie eutyreozy, gdyż nawrót jest nieunikniony a pełen efekt radioterapii wymaga miesięcy lub lat.</p> <p>Farmakoterapia może być wymagana u pacjentów, którzy mają objawy nadczynności tarczycy, pomimo operacji i zewnętrznej radioterapii. Analogi somatostatyny są lekami z wyboru, jednak ich skuteczność może słabnąć z czasem.</p>
ATA 2016 (USA)	<p>Pacjenci z gruczolakiem przysadki wydzielającym TSH powinni przejść operację wykonaną przez doświadczonego chirurga (silna rekomendacja/niska jakość dowodów).</p> <p>Terapia adjuwantowa z oktreotydem i/lub radioterapią może być pomocna w leczeniu uporczywej centralnej nadczynności tarczycy po procedurze cytotoredukcyjnej u pacjentów z nieoperacyjnymi gruczolakami wydzielającymi TSH.</p> <p>U pacjentów z tyreotropinoma, którzy nie kwalifikują się do operacji można rozważyć terapię oktreotydem. Radioterapia może być zastosowana w przypadku niepowodzenia operacji i terapii analogiem somatostatyny lub w przypadku rozrostu guza, pomimo zastosowania ww. leczenia.</p>
ES 2015 (USA)	<p>W przypadku choroby Cushinga w I linii leczenia, zarówno u dorosłych, jak i dzieci, jako optymalne postępowanie zaleca się resekcję guza w postaci selektywnej adenomektomii przez zatokę klinową [siła rekomendacji: silna (1), jakość dowodów: wysoka (++++)].</p> <p>U pacjentów z zespołem Cushinga zależnym od ACTH po niepowodzeniu operacji lub w przypadku niemożności jej zastosowania decyzja o rodzaju II linii leczenia powinna być podjęta z pacjentem. W ramach II linii dostępne są: ponowna operacja przez zatokę klinową, radioterapia, farmakoterapia lub obustronna adrenalectomia [siła rekomendacji: słaba (2), jakość dowodów: niska (++)]. Obustronną adrenalectomię sugeruje się wykonać m.in. w nagłych stanach ratujących życie u pacjentów z bardzo ciężką chorobą zależną od ACTH, która nie może być kontrolowana przez farmakoterapię [siła rekomendacji: słaba (2), jakość dowodów: umiarkowana (+++)]. W ramach farmakoterapii zaleca się inhibitory steroidogenezy (np. ketokonazol, metyrapon, mitotan, etomidat) pod następującymi warunkami, m.in.: jako II linia leczenia po selektywnej adenomektomii przezklinowej u pacjentów z chorobą Cushinga, z lub bez radioterapii/radiochirurgii, jako leczenie uzupełniające w redukcji poziomu kortyzolu [siła rekomendacji: silna (1), jakość dowodów: umiarkowane (+++)]. Sugeruje się zastosowanie leczenia skierowanego bezpośrednio na przysadkę (np. kabergolina, pasireotydy) u pacjentów z chorobą Cushinga, którzy nie są kandydatami do operacji lub którzy mają uporczywą chorobę pomimo selektywnej adenomektomii przezklinowej [siła rekomendacji: słaba (2), jakość dowodów: umiarkowana (+++)].</p>
AHS 2012 (Kanada)	<p>Pierwotnym leczeniem u pacjentów z gruczolakiem wydzielającym ACTH jest operacja, zazwyczaj przez zatokę klinową. Powtórna operacja lub radioterapia z inhibitorem steroidogenezy mogą być zalecane pacjentom z niecałkowitą resekcją lub z uporczywą chorobą.</p> <p>Standardowe opcje terapeutyczne u pacjentów z gruczolakiem wydzielającym TSH i hormon wzrostu (GH) obejmują: operację (zazwyczaj przez zatokę klinową), bromokryptynę, analog somatostatyny (np. oktreotydy), antagonistę hormonu wzrostu lub operację z radioterapią pooperacyjną.</p>

Ponadto w PTOK 2013b poinformowano, że w przypadku rozpoznania gruczolaka przysadki leczenie chirurgiczne może być prowadzone wyłącznie w ośrodkach dysponujących wystarczającym doświadczeniem w operacjach z dostępu przez zatokę klinową, które stanowią metodę z wyboru. Alternatywnie można stosować wycięcie z dostępu przezczaszkowego oraz radioterapię.

Odnaleziono także informacje w Prescrire 1995 jednak dotyczyły one oktreotydu, a nie oktreotydu Lar. Prescrire stwierdziło, że oktreotydy oferuje korzyść i jest użyteczną terapią adjuwantową w leczeniu gruczolaka przysadki wydzielającego TSH, biorąc pod uwagę jego wpływ na wydzielanie hormonu i ograniczoną skuteczność I linii leczenia (operacja-radioterapia). W innych wskazaniach (gruczolakach przysadki niewydzielających lub wydzielających ACTH czy gonadotropinę) wymagane są dalsze badania kliniczne oceniające tę substancję czynną, aby móc ją umiejscowić w aktualnym postępowaniu terapeutycznym.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 wytycznych klinicznych, z czego 7 dotyczyło kortykotropinoma, a 5 – tyreotropinoma.

Jako postępowanie terapeutyczne w guzach przysadki wydzielających ACTH wskazano wykonanie operacji, a w przypadku jej nieskuteczności ponowną operację przysadki, radioterapię lub obustronną adrenalectomię. W ramach farmakoterapii wymienia się najczęściej inhibitory steroidogenezy (metyrapon, ketokonazol, mitotan), analog somatostatyny (pasireotydy) lub też – w angielskich i amerykańskiej (ES) wytycznych – agonistę dopaminy (kabergolina). Farmakoterapię zaleca się jako postępowanie przygotowawcze do

resekcji, jako leczenie wspomagające lub jako opcja u pacjentów niekwalifikujących się do operacji. Ponadto w międzynarodowej i amerykańskiej (ES) wytycznej sugeruje się zastosowanie farmakoterapii przed obustronną adrenalektomią.

W leczeniu guzów przysadki wydzielających TSH rekomenduje się przeprowadzenie operacji, w przypadku jej niepowodzenia zastosowanie radioterapii lub radiochirurgii, a w ramach farmakoterapii podawanie analogów somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) lub też – w europejskiej wytycznej – agonistów dopaminy (bromokryptyna, kabergolina). Farmakoterapię można zastosować u pacjentów po niepowodzeniu operacji i radioterapii lub też w przypadku niekwalifikowania się do operacji.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 17.08.2016 r. przeprowadzono przegląd rekomendacji finansowych dotyczących stosowania okreotydy Lar (Sandostatin Lar) w leczeniu nowotworu przysadki – guzów typu tyreotropinoma i kortykotropinoma. W tym celu przeszukano strony następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE)
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC)
- Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG)
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> (NCPE)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH) oraz <http://www.pcodr.ca> (PCODR)
- Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS)
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/> (ZiN)
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> (G-BA) oraz <https://www.iqwig.de/> (IQWiG)
- Australia – <http://www.health.gov.au> (PBAC)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz> (PTAC).

W wyniku przeszukania ww. stron internetowych nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii lekowej.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. we wskazaniu ICD10: D44.3 finansowane są ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii:

- karboplatyna, cysplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, oktreotyd, winblastyna, winkrystyna, winorelbina.

Szczegółowe dane podano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Leki finansowane ze środków publicznych w Polsce wg obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Zał. zawierający zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	PO	WDŚ
Karboplatyna									
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,36	19,28	19,28	C.6.	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	40,5	42,53	42,53	C.6.	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	174,96	183,71	183,71	C.6.	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	48,76	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	147,42	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	197,32	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	12,96	13,61	13,61	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,36	45,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	108	113,4	113,4	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990851058	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44,01	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	107,4	C.6.	bezpłatny	0
Cisplatyna									
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	32,4	34,02	34,02	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	64,8	68,04	68,04	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. a 50 ml	5909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny	0

Sandostatin Lar (okreotydy)

infuzji, 1 mg/ml										
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	1008.0, Cisplatinum	75,6	79,38	79,38	C.11.	bezpłatny	0	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	6,48	6,8	6,8	C.11.	bezpłatny	0	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990838752	1008.0, Cisplatinum	17,28	18,14	18,14	C.11.	bezpłatny	0	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatny	0	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	64,8	68,04	68,04	C.11.	bezpłatny	0	
Cyklofosfamid										
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny	0	
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	C.13.	bezpłatny	0	
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0	
Dakarbazyne										
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	151,2	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0	
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	151,2	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0	
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	302,4	317,52	317,52	C.16.	bezpłatny	0	
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	75,6	79,38	79,38	C.16.	bezpłatny	0	
Doksorubicyna										
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	8,62	C.20.	bezpłatny	0	
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0	
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	C.22.	bezpłatny	0	
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	8,62	C.20.	bezpłatny	0	
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny	0	
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny	0	

Sandostatin Lar (okreotydy)

Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,36	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	8,62	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	17,24	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,24	7,6	7,6	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	32,4	34,02	34,02	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990851409	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991030599	1014.1, Doxorubicinum	16,2	17,01	17,01	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991141882	1014.1, Doxorubicinum	66,96	70,31	70,31	C.20.	bezpłatny	0
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest.po 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4212	4422,6	4422,6	C.21.a.; C.21.b.	bezpłatny	0
Etopozyd									
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	7,94	C.24.	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	15,88	C.24.	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	31,75	C.24.	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	63,5	C.24.	bezpłatny	0
Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991070083	1016.0, Etoposidum	16,2	17,01	15,88	C.24.	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991198121	1016.0, Etoposidum	14,04	14,74	14,74	C.24.	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 12,5 ml	5909991198138	1016.0, Etoposidum	35,1	36,86	36,86	C.24.	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991233297	1016.0, Etoposidum	30,24	31,75	31,75	C.24.	bezpłatny	0

Sandostatin Lar (okreotydy)

Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991233303	1016.0, Etoposidum	60,48	63,5	63,5	C.24.	bezpłatny	0
Ifosfamid									
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	C.31.	bezpłatny	0
Okreotydy									
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	1026.0, analogi somatostatyny	32,4	34,02	34,02	C.45.a.	bezpłatny	0
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	1026.0, analogi somatostatyny	43,2	45,36	45,36	C.45.a.	bezpłatny	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	1026.0, analogi somatostatyny	5241,24	5503,3	5503,3	C.45.a.; C.45.b.	bezpłatny	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	1026.0, analogi somatostatyny	3736,8	3923,64	3668,87	C.45.a.; C.45.b.	bezpłatny	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	1026.0, analogi somatostatyny	2160	2268	1834,43	C.45.a.; C.45.b.	bezpłatny	0
Winblastyna									
Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	C.60.	bezpłatny	0
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	C.61.	bezpłatny	0
Winkrystyna									
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	25,38	26,65	26,65	C.61.	bezpłatny	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	124,2	130,41	130,41	C.61.	bezpłatny	0
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinore binum inj	529,2	555,66	555,66	C.63.	bezpłatny	0
Winorelbina									
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990173624	1042.1, Vinore binum inj	2646	2778,3	2778,3	C.63.	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinore binum p.o.	174,59	183,32	183,32	C.63.	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinore binum p.o.	261,88	274,97	274,97	C.63.	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinore binum inj	648	680,4	567	C.63.	bezpłatny	0

Sandostatin Lar (okreotydy)

Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990573349	1042.1, Vinore binum inj	1296	1360,8	1360,8	C.63.	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990668045	1042.1, Vinore binum inj	54	56,7	56,7	C.63.	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990668052	1042.1, Vinore binum inj	270	283,5	283,5	C.63.	bezpłatny	0

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

Zgodnie z danymi NFZ we wskazaniu ICD-10: D44.3 finansowane są substancje przedstawione w tabeli 9. Należy mieć jednak na uwadze, że część świadczeń może być rozliczana w ramach innych jednostek chorobowych, np. choroby Cushinga, przez co podane wartości rozliczonych świadczeń mogą być zaniżone.

Tabela 9. Leki finansowane ze środków publicznych w Polsce wg danych NFZ

Produkt rozliczeniowy	2013	2014	2015	2016	Suma
BORTEZOMIBUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG				10 537,13	10 537,13
CHEMIOTERAPIA NIESTANDARDOWA	163 506,09	71 996,96			235 503,05
CISPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG		246,24			246,24
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			168,97		168,97
GEMCITABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG		642,02			642,02
IMIGLUCERASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 J.M.			29 792,32		29 792,32
OCTREOTIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			109 622,41	31 004,36	140 626,77
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG		6,61	1,94		8,56
PROCEDURA PODANIA LEKU ZAWIERAJĄCEGO SUBSTANCJĘ CZYNNĄ (THALIDOMIDUM) - 100 MG				465,97	465,97
RITUXIMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			14 836,35		14 836,35
SOMATROPINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG				1 597,01	1 597,01
TRIPTORELINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			292,82	253,76	546,58
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			40,62		40,62
Suma	163 506,09	72 891,83	154 755,43	43 858,24	435 011,59

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii lekowej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukanie wymienionych baz informacji medycznej przeprowadzono 19.08.2016 r. Na potrzeby niniejszego opracowania korzystano ze strategii wyszukiwania zaprojektowanej przez analityków Agencji.

Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji oraz interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów, ocenianych punktów końcowych oraz rodzajów badań. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Wykorzystane strategie wyszukiwania znajdują się w załączniku 9.1 *Strategie wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych*. Implementacja strategii do ww. baz informacji medycznej została przeprowadzona przez jednego analityka. W ramach wyszukiwania w bazie Medline uzyskano 271 wyników, w bazie Embase – 580 wyników, natomiast w bazie Cochrane Library – 5 wyników. Na etapie selekcji publikacji przegląd wyników wyszukiwania przeprowadziło niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Do przeglądu włączano badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej. Identyfikacja dowodów naukowych przebiegała również w oparciu o referencje wyuczonych klinicznych.

Do analizy pełnych tekstów włączono łącznie 17 publikacji, spośród których w analizie głównej uwzględniono 5 badań. Publikacje wraz powodem wykluczenia z analizy znajdują się w załączniku 9.2. *Wykaz publikacji wykluczonych z analizy na podstawie pełnego tekstu*.

Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu na podstawie schematu PICOS dla tyreotropinoma

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z guzami przysadki typu tyreotropinoma lub kortykotropinoma	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Sandostatin Lar (okreotydyd) podawany domięśniowo w dawkach 10 mg, 20 mg lub 30 mg	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia (tj. okreotydyd podawany dożylnie lub podskórnie, kilka razy na dobę).
Komparator	dowolny	-
Punkty końcowe	dowolne	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne (z/bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją lub bez randomizacji, • badania obserwacyjne (prospektywne lub retrospektywne), • w przypadku tyreotropinoma ≥10 pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję. 	-
Inne	Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, publikacje dostępne w pełnym tekście	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia (m. in. abstrakty konferencyjne).

6.1.2. Charakterystyka badań i ich wyniki

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań spełniających kryteria selekcji. 4 z nich (Fukuhura 2015, Malchiodi 2014, Zhang 2012 i Caron 2001) dotyczyły pacjentów z tyreotropinomą leczonych okreotydem Lar w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami, a 1 (Jouanneau 2012) odnosiło się do zastosowania okreotydu Lar w skojarzeniu z innym lekiem u pacjenta z kortykotropinomą.

Tabela 11. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badania i ich metodyka	Wyniki
Badania dotyczące tyreotropinoma	
<p>Fukuhara 2015</p> <p>Retrospektywne badanie jednośrodkowe, narodowe (Japonia).</p> <p>Źródło finansowania: nie podano.</p> <p><u>Populacja</u>: 81 pacjentów po operacji usunięcia tyreotropinoma. 50 pacjentów otrzymało oktreotyd. 6 z nich miało długookresowe leczenie (wykluczono ich z badania z powodu brakujących danych z przed leczeniem oraz długości terapii oktreotydem), a pozostali – krótkookresowe, przedoperacyjne w celu skontrolowania hormonów (1 pacjenta wyłączono z powodu działań niepożądanych – ból głowy, nudności, bradykardia).</p> <p>Ostatecznie do badania włączono 43 chorych w wieku 11-73 lat, którzy otrzymywali oktreotyd przed operacją w kierunku tyreotropinoma. Ponadto 11 pacjentów miało jednoczesną sekrecję hormonu wzrostu (GH; klinicznie jawna akromegalia), 3 – prolaktyny, a 1 – GH i prolaktyny.</p> <p><u>Leczenie</u>: Oktreotyd podawano jako codzienne, przerywane iniekcje s.c. (2-3 x/dziennie) u 17 pacjentów, jako ciągłe s.c. iniekcje u 2 pacjentów oraz oktreotyd Lar u 24 pacjentów. Iniekcje s.c. kontynuowano do dnia przed operacją. Oktreotyd Lar w dawce 20 mg podawano co 4 tygodnie, z ostatnim podaniem ok 4 tygodni przed operacją.</p> <p><u>Okres leczenia</u>: 5-91 (mediana 33,5) dni.</p>	<p><u>Wyniki szczegółowe</u>: Z 19 pacjentów przyjmujących oktreotyd s.c. w sposób przerywany lub ciągły 14 (74%) osiągnęło normalizację hormonu tarczycy, a 7 z 15 (47%) zmniejszenie guza. U 24 pacjentów leczonych oktreotydem Lar 22 (92%) osiągnęło normalizację poziomu hormonu tarczycy a 16 z 23 (70%) zmniejszenie guza. Odsetek pacjentów osiągający normalizację hormonów ($p=0,11$) i zmniejszenie guza (0,16) nie różniły się istotnie statystycznie między grupą otrzymującą oktreotyd s.c. a Lar. Mediana czasu od rozpoczęcia podawania oktreotydu do nadiru stężenia T4 wyniosła 13,5 dnia (zakres 2-48, IQR: 5-24) w grupie podania s.c. oraz 35 dni (zakres: 8-89, IQR: 28,5-44,5) w grupie Lar, a mediana od rozpoczęcia leczenia do wykonania MRI wyniosła odpowiednio 29,5 dnia (zakres: 7-46, IQR: 24,5-38,5) i 42 dni (zakres: 20-80, IQR: 32-60). Dlatego czas konieczny do osiągnięcia hormonalnej normalizacji ($p<0,001$) i zmniejszenia guza ($p=0,03$) był istotnie statystycznie krótszy w grupie otrzymującej oktreotyd s.c. niż Lar, pomimo braku znamienych różnic w odsetku tych grup osiągających normalizację hormonalną i zmniejszenie guza. Mediana oszacowanej skumulowanej dawki oktreotydu wyniosła 7,5 mg (zakres 1,5-24 mg, IQR: 2,1-13,5) dla podania s.c. i 20 mg (zakres: 20-60 mg, IQR: 20-40) dla Lar ($p<0,001$). Jednak skumulowane dawki nie różniły się istotnie statystycznie między pacjentami z lub bez normalizacji hormonalnej ($p=0,91$) i z lub bez zmniejszenia guza ($p=0,75$).</p> <p><u>Wyniki łączne</u>: Podanie oktreotydu skutkowało normalizacją stężenia wolnej T4 u 36 z 43 pacjentów (84%), z normalizacją funkcji tarczycy wykrytej po medianie 20 dni (zakres: 1-75 dni, IQR: 5-30 dni). 2 pacjentów wymagało uzupełnienia hormonów tarczycy, ponieważ ich stężenie wolnej T4 było poniżej zakresu odniesienia. Zmniejszenie guza obserwowano u 23 z 38 pacjentów (61%) w medianie 37 dni (zakres 7-80, IQR: 29-55) po rozpoczęciu terapii oktreotydem. Mediana czasu między rozpoczęciem terapii oktreotydem a operacją wyniosła 33,5 dnia (zakres: 5-91, IQR: 23-51)¹. Trwanie terapii oktreotydem nie różniło się istotnie statystycznie u pacjentów, którzy mieli (mediana 31 dni, zakres: 2-89, IQR: 3-38) i nie mieli (mediana 5,5 dnia, zakres: 3-45, IQR: 3-38) osiągniętej normalizacji hormonów ($p=0,09$). Podobnie dni od rozpoczęcia terapii oktreotydem do wykonania MRI nie różniły się znamienne statystycznie u pacjentów z (mediana 37 dni, zakres: 7-87, IQR: 29-57) i bez (mediana 37 dni, zakres 22-67, IQR: 30-46) zmniejszenia guza. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zależności od czasu od rozpoczęcia terapii oktreotydem do MRI, a zmniejszeniem guza ($p=0,42$). W dodatku normalizacja hormonu tarczycy nie była skorelowana ze zmniejszeniem guza ($p=0,35$).</p> <p>Z 7 pacjentów, którzy nie osiągnęli normalizacji stężenia wolnej T4 po terapii oktreotydem, 5 uzyskało to stężenie niewiele powyżej normalnego zakresu, 4 z tych 5 pacjentów otrzymało oktreotyd przez krótszy okres czasu (3-6 dni) niż inni. 2 innych pacjentów nie wykazało zmiany w</p>

¹ Okres ten nie mógł być dokładnie określony u 1 pacjenta, który otrzymał 1 dawkę oktreotydu Lar miesiąc przed operacją

stężeniu hormonu tarczycy pomimo podawania oktreotydydu przez wystarczający okres czasu. Tych 2 chorych miało gruczolaka przysadki wydzielającego GH i TSH. 1 z nich (z guzem opornym na oktreotydyd) przed operacją otrzymał tiamazol, a drugi nie otrzymał dodatkowego leczenia przed operacją, podobnie jak 5 pacjentów, których redukcja T4 była zbliżona do normalnej. Pacjent, który przerwał przedoperacyjne leczenie oktreotydem z powodu działań niepożądanych był leczony tiamazolem.

Stężenie TSH ani stężenie wolnej T4 przed leczeniem oktreotydem nie różniło się istotnie statystycznie w grupie pacjentów, którzy osiągnęli i nie osiągnęli normalizacji hormonalnej (odpowiednio: $p=0,86$, $p=0,25$) oraz w grupie z lub bez zmniejszenia guza (odpowiednio: $p=0,22$, $p=0,10$). Dlatego poziom TSH czy wolnej T4 przed terapią oktreotydem nie były wskaźnikami ani normalizacji hormonu tarczycy ani zmniejszenia guza.

Porównanie wyników pacjentów z TSHoma z i bez jednoczesnego wydzielania GH wykazało normalizację hormonu tarczycy u odpowiednio 8 z 11 (72,7%) i 26 z 30 (86,7%) (p=0,29) pacjentów oraz zmniejszenie guza u odpowiednio 7 z 10 (70%) i 15 z 26 (57,7%) pacjentów (p=0,50). Po leczeniu oktreotydem stężenie IGF-1 uległo redukcji u 9 z 11 pacjentów z gruczolakiem jednocześnie wydzielającym GH, a u 2 nastąpiła normalizacja IGF-1. W przeciwieństwie do normalizacji prolaktyny, która miała miejsce u wszystkich pacjentów z jednoczesnym jej wydzielaniem.

Test obciążenia oktreotydem tłumiał TSH do mniejszej wartości niż połowa z wartości początkowych u 27 z 37 pacjentów (73%). Z 27 chorych 25 (93%) osiągnęło normalizację hormonu tarczycy, a 14 z tych 25 (56%) wykazało zmniejszenie guza. 10 pacjentów, którzy wykazali łagodne tłumienie TSH, które nie było mniejsze niż połowa z wartości początkowych w teście obciążenia oktreotydem, 7 (70%) osiągnęło normalizację hormonu tarczycy, a 5 z 9 (56%) wykazało zmniejszenie guza. Odsetek normalizacji hormonu (p=0,07) i zmniejszenia guza (p=0,98) nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy tymi grupami.

Mediana skalkulowanego rozmiaru guza przed leczeniem oktreotydem u wszystkich 31 pacjentów, u których można było go oszacować, wyniosła 1,9 cm³ (zakres 0,048-14, IQR: 0,36-4,5) i była podobna u pacjentów z lub bez normalizacji hormonalnej (p=0,36) i z lub bez zmniejszenia guza (p=0,42).

Z 43 guzów 34 (79%) było śródoperacyjnych określanych jako ciężkie, a 9 (21%) jako łagodne. Hormonalną normalizację osiągnięto u 8 z 9 pacjentów (89%) z guzami łagodnymi i 28 z 34 (82%) osób z ciężkimi (p=0,64), natomiast zmniejszenie guza wykazano u 6 z 8 (75%) pacjentów z jego łagodną postacią i 17 z 30 (57%) osób z ciężką (p=0,35).

3 pacjentów wymagało uzupełnienia hormonu tarczycy przed operacją ponieważ leczenie oktreotydem powodowało, że stężenie tego hormonu było poniżej normalnego zakresu. 2 chorych miało niebolesne zapalenie tarczycy po wstępnym podaniu oktreotydydu. U tych pacjentów stężenie TSH było poniżej, a poziom wolnej T3 i T4 pozostał wysoki po wprowadzeniu podawania Lar. W miarę kontynuacji terapii bezbolesne zapalenie tarczycy poprawiło się, umożliwiając włączenie tych pacjentów do operacji. Działania niepożądane terapii oktreotydem obejmowały przejściową łagodną biegunkę u 5 osób, zaparcia u 1 chorego, przejściowe nudności u 1 pacjenta i łagodne

<p>Malchiodi 2014</p> <p>Retrospektywne badanie wieloośrodkowe (2 ośrodki), narodowe (Włochy). Źródło finansowania: <i>Fondazione IRCCS Ca Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan</i>.</p> <p><u>Populacja</u>: 70 pacjentów ze średnią wieku 44.1 +/- 12 lat z tyreotropinoma (zdiagnozowanych w 1982-II.2012 r.).</p> <p><u>Leczenie</u>: w I linii leczenia zastosowano operację u 53% pacjentów i farmakoterapię u 47% (w celu przywrócenia eutyreozy przed operacją). W ramach farmakoterapii stosowano: SSA (analog somatostatyny) u 38%, SSA w skojarzeniu z lekami przeciwarczycowymi u 24,5%, leki tyreostaticzne u 23,5%, agonistów dopaminy u 7%, SSA w skojarzeniu z agonistami dopaminy u 7% pacjentów.</p> <p>W II linii leczenia oferowano operację tym, którzy otrzymywali wcześniej farmakoterapię, natomiast ci, którzy odmówili - stosowali przewlekłą terapię SSA. Radioterapię z powodu choroby szczytkowej wykonano u 26% pacjentów. Po operacji lub radioterapii 20% (13 z 69) pacjentów potrzebowało farmakoterapii: 11 leczono SSA w kierunku „czystej” tyreotropinoma, 1 – SSA z powodu mieszanego gruczolaka wydzielającego GH i TSH i 1 – agonistą dopaminy w związku z uporczywą hiperprolaktynemią.</p> <p>SSA, czyli okreotydyd Lar w dawce 30 mg podawany co 28 dni przez 2-3 miesiące, nie podano szczegółowych informacji dla innych leków.</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: średnia 64,4 (zakres 3-324) miesiąca.</p>	<p>podwyższenie całkowitej bilirubiny u 1 osoby.</p> <p>Farmakoterapia przedoperacyjna SSA nie przyniosła istotnego wpływu na wyniki operacji. W szczególności odsetek pacjentów z negatywnym obrazem przysadki po operacji wraz z normalizacją funkcji tarczycy był podobny do pacjentów nieleczonych (63% vs 57%).</p> <p>W okresie ostatniej obserwacji 37% (7 z 19) pacjentów było nadal na farmakoterapii, 6 z powodu uporczywej nadczynności tarczycy, a 1 – nadczynności tarczycy wraz z aktywną akromegalią.</p> <p>W czasie ostatniej wizyty u 53 (74%) pacjentów wykazano normalny poziom TSH i poziomu wolnych hormonów tarczycy w związku z zastosowaniem farmakoterapii, spośród których 29 (45% z i 55% bez choroby szczytkowej) podtrzymało nieprawidłową odpowiedź na co najmniej 1 test prowokacyjny. Pomimo patologicznej odpowiedzi na test dynamiczny pacjenci ci utrzymali prawidłową sekrecję TSH: 68% z nich miało okres obserwacji dłuższy niż 2 lata a 39% - niż 5 lat. U 1 pacjenta z eutyreozą utrzymało się jednoczesne wydzielanie innych hormonów. 14 (20%) pacjentów było kontrolowanych (normalizacja FT₄ i FT₃) farmakoterapią: 10 pacjentów SSA i 2 skojarzeniem SSA z metymazolem, 1 SSA w związku z nadczynnością tarczycy i szczytkowej akromegalii, a 1 agonistą dopaminy z powodu uporczywej hiperprolaktynemii. 4 (6%) pacjentów rozwinęło centralną nadczynność tarczycy. Ogólnie 80% pacjentów unormowało nadprodukcję TSH dzięki farmakoterapii.</p>
<p>Zhang 2012</p> <p>Prospektywne badanie jednośrodkowe, narodowe (Chiny). Źródło finansowania: nie podano.</p> <p><u>Populacja</u>: 15 pacjentów z gruczolakiem przysadki wydzielającym tyreotropinę (10 miało „czystą” tyreotropinoma, a 5 guza mieszanego, w tym 3 wydzielającego TSH i GH, a 2 – TSH i prolaktynę).</p> <p><u>Leczenie</u>: Wszyscy pacjenci przeszli wcześniej niecałkowitą resekcję przez zatokę klinową (n=9) lub przez kość frontalną (n=6), a część po operacji otrzymała radioterapię (n=12) i okreotydyd s.c. (n=15). Wszyscy pacjenci wykazali niekontrolowaną nadczynność tarczycy po 1-2 miesiącach terapii okreotydem przed badaniem. W ramach badania wszyscy pacjenci otrzymali długodziałający okreotydyd i.m. (20 mg/miesiąc) przez następne 2</p>	<p>Podczas podawania długodziałającego okreotydydu objawy kliniczne poprawiły się, a u wszystkich pacjentów wystąpiła eutyreoza po 2 miesiącach od podawania tej postaci leku. Wszyscy pacjenci kontynuowali miesięczne iniekcje długodziałającego okreotydydu po wyleczeniu objawowym i biologicznym.</p> <p>W kohorcie 15 osób z tyreotropinoma średnie podstawowe stężenie poziomu FT₄ i FT₃ wynosiło odpowiednio 61,51+-15,33 pmol/l i 36,76+-10,46 pmol/l przed jakimkolwiek leczeniem. Tydzień po operacji stężenie FT₄ i FT₃ spadło do odpowiednio 30,22+-6,29 pmol/l i 17,28+-5,59 pmol/l, ale u 14 z 15 przypadków pozostało anormalne. Brak tłumienia FT₄ i FT₃ obserwowano we wszystkich przypadkach na leczeniu okreotydem s.c. Po terapii długodziałającym okreotydem średnie stężenie FT₄ (16,02+-1,72 pmol/l) i FT₃ (2,87+-0,43 pmol/l) spadło istotnie statystycznie w porównaniu z wartościami po leczeniu okreotydem s.c. (odpowiednio 35,36+-7,42 pmol/l, p<0,001; 17,85+-7,22 pmol/l, p<0,001). U 14 pacjentów uznano eutyreozę (normalne stężenie FT₄ i FT₃) podczas 2 miesięcznej terapii długodziałającym okreotydem. U 1 pacjenta poziom FT₄</p>

<p>miesiące.</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: średnia 1,87 lat (zakres 1,2-3).</p>	<p>pozostał anormalny w 2 miesiącu obserwacji.</p> <p>Średnie stężenie TSH w czasie diagnozy wyniosło 5,27+-1,04 mU/l i spadło do 4,52+-0,41 mU/l po 2-miesięcznej terapii oktreotydem s.c. Po 2-miesięcznym podawaniu długodziałającego oktreotydu średnia wartość TSH po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki wyniosła 0,72+-0,21 mU/l.</p> <p>Średni poziom TSH pozostał w normalnym zakresie po leczeniu długodziałającym oktreotydem (0,72+-0,21 mU/l) i był istotnie statystycznie niższy niż te wartości przed leczeniem (5,27+-1,04 mU/l, p<0,001), po operacji (3,37+-0,31 mU/l, p<0,001) i po terapii oktreotydem s.c. (4,52+-0,41 mU/l), p<0,001). U tych pacjentów z tyreotropiną brak było dowodów na tachyfilaksję. Rozmiar guza zmniejszył się znamienne po 2 miesiącach terapii długodziałającym oktreotydem (0,03+-0,00 mm³) w porównaniu z 2 miesiącami terapii oktreotydem s.c. (0,62+-0,03) i po operacji (0,63+-0,02 mm³, p<0,001).</p> <p>Długodziałający oktreotydy były ogólnie dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów. Biochemiczna ocena, w tym funkcji wątroby i nerek, rutynowe badanie krwi, lipidów i glukozy były wykonywane regularnie i nie wykazały nieprawidłowych wyników u żadnego z pacjentów. Kliniczne objawy, w tym zaburzenia żołądkowo-jelitowe i reakcje w miejscu wstrzyknięcia były rozważane. 3 z 15 (20%) pacjentów doświadczyło nudności i dyskomfortu w jamie brzusznej. 1 (7%) pacjent miał umiarkowany dyskomfort w miejscu podania. Objawy występowały, jednak ogólnie były one łagodne i żaden pacjent nie wymagał wycofania z badania z powodu działań niepożądanych.</p> <p>W okresie ostatniej obserwacji 13 pacjentów spełniało biochemiczne kryteria remisji i żaden nie miał dowodów na odnowienie się guza. Pozostałych 2 pacjentów było leczonych długodziałającym oktreotydem z akceptowalną biochemiczną kontrolą choroby. Podsumowując, w okresie ostatniej obserwacji, hipersekrecja i choroba resztkowa była dobrze kontrolowana przez długodziałający oktreotydy u wszystkich pacjentów po niekompletnej operacji i niepowodzeniu leczenia oktreotydem s.c.</p>
<p>Caron 2001</p> <p>Badanie otwarte, wieloośrodkowe, narodowe (Francja).</p> <p>Źródło finansowania: nie podano.</p> <p><u>Populacja</u>: 11 pacjentów z tyreotropiną (10 „czysta” postać gruczolaka, 1 mieszana postać wydzielające TSH i prolaktynę).</p> <p><u>Leczenie</u>: 7 pacjentów było wcześniej leczonych niecałkowitą resekcją przez zatokę klinową (n=6) i/lub radioterapią (n=4) wykonaną co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania (grupa 1), podczas gdy 4 pacjentów było wcześniej leczonych analogami somatostatyny (grupa 2). U wszystkich pacjentów TSH, poziom T4 i T3 był w normalnym zakresie podczas leczenia iniekcjami s.c. (n=9) lub kontynuowania infuzji (n=2) oktreotydem (średnia dawka 280 +-25 µg/dzień) przez co najmniej 4 tygodnie. Terapia oktreotydem s.c. była wycofana do czasu ponownego pojawienia się objawów nadczynności tarczycy (34+-6 dni), do włączenia pacjentów z aktywną tyreotropiną. Pacjenci ci otrzymywali iniekcje i.m. oktreotydem</p>	<p>Po podawaniu oktreotydu Lar kliniczne objawy uległy poprawie, a wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie po zakończeniu badania.</p> <p>W kohorcie 11 osób z tyreotropiną średni podstawowy poziom w osoczu wolnej T4 i T3 wyniósł odpowiednio 33,5+-3,5 i 9,85+-0,66 pmol/l przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia. Wolna T4 i T3 spadły do odpowiednio 15,8+-1,3 i 3,91+-0,45 pmol/l, a u wszystkich pacjentów uznano eutyreozę podczas leczenia oktreotydem s.c. Średnie stężenie wolnej T4 (29,1+-3,5 pmol/l, p<0,01) i T3 (7,40+-0,93 pmol/l, p<0,01) wzrosło po wycofaniu oktreotydu s.c. Stężenie wolnej T4 i T3 ponownie spadło podczas leczenia oktreotydem Lar i u 10 pacjentów obserwowano eutyreozę podczas 6-miesięcznego leczenia tą postacią. U 1 pacjenta poziom wolnej T4 i T3 pozostał nieprawidłowy w 6 miesiącu obserwacji pomimo zwiększenia dawki oktreotydu Lar do 30 mg.</p> <p>Średnia wartość w osoczu TSH w czasie diagnozy wyniosła 3,92+-0,52 mU/l i spadła do 1,26+-0,18 mU/l podczas leczenia oktreotydem s.c. Po wycofaniu oktreotydu s.c. poziom TSH w osoczu wyniósł 2,81+-0,40 mU/l (p<0,01). Po 3-miesięcznym okresie iniekcji oktreotydem Lar średnia wartość TSH zanotowana w 28 dni po ostatnim podaniu wyniosła 1,63+-0,34 mU/l (p<0,01). Średni poziom TSH pozostał w normalnym zakresie i był znamienne statystycznie niższy niż</p>

<p>Lar w dawce 20 mg co miesiąc przez okres 6 miesięcy. U pacjentów z podwyższonym poziomem wolnej T4 po 3 miesiącach leczenia dawkę zwiększano do 30 mg (n=1) przez następne 3 miesiące.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> nie podano.</p>	<p>wartość z przed leczenia. U tych pacjentów z tyreotropiną nie było dowodów na tachyfilaksję.</p> <p>U wcześniej leczonej grupy pacjentów (grupa 1) średni poziom TSH spadł z 3,90+-0,70 do 1,25+-0,28 mU/l (p<0,01) podczas terapii oktreotydem s.c. i z 2,42+-0,47 mU/l po zaprzestaniu jego podawania do 0,99+-0,19 mU/l (p<0,01) na zakończenie badania. U wcześniej nieleczonych pacjentów (grupa 2) średni TSH spadł z 3,95+-1,12 mU/l w momencie diagnozy do 1,27+-0,33 mU/l (p<0,01) podczas terapii oktreotydem s.c. i z 3,50+-0,88 mU/l na zakończenie okresu wymycia do 1,12+-0,42 mU/l po 6 miesiącach leczenia oktreotydem Lar. Średni poziom TSH podczas leczenia oktreotydem Lar nie był różny między dwoma grupami.</p> <p>Stężenie wolnej T4 spadło z 35,9+-5,2 do 15,5+-2 pmol/l i z 29,4+-2,6 do 16,5+-1,7 pmol/l podczas leczenia oktreotydem w obu grupach (1 i 2). Wartości wolnej T4 także spadły z 30,0+-5,1 i 27,9+-6,6 pmol/l na zakończenie okresu wymycia do 16,8+-2,3 i 14,7+-2,0 pmol/l po 3 miesiącach leczenia oktreotydem Lar odpowiednio w 1 i 2 grupie i pozostał w prawidłowym zakresie do końca badania. Wartości wolnej T4 przed i po leczeniu analogiem somatostatyną nie różniły się istotnie statystycznie między grupami.</p> <p>W grupie pacjentów z tyreotropiną średnia wartość wolnej podjednostki-α wynosiła 0,62+-0,24 IU/l podczas leczenia oktreotydem. Po wycofaniu oktreotydu wyniosła ona 1,41+-0,58 OU/l. Po 3 miesiącach leczenia oktreotydem Lar średni poziom wolnej podjednostki-α istotnie statystycznie spadł do 0,67+-0,25 (p<0,05) w porównaniu z wartościami z przed leczenia. Podczas leczenia oktreotydem Lar średni poziom wolnej podjednostki-α pozostał tłumiony przez okres obserwacji.</p> <p>Łagodne problemy trawienne (nudności, łagodny ból brzucha i zmiękczone stolce) raportowano u 6 pacjentów przez mniej niż 48 h po podaniu oktreotydu i.m. Umiarkowany dyskomfort w miejscu iniekcji trwający mniej niż 24 h obserwowano u 5 pacjentów. Te działania niepożądane nie prowadziły do przerwania leczenia u żadnego pacjenta. 2 osoby prezentowały nieprawidłowe echografię pęcherzyka żółciowego podczas leczenia oktreotydem s.c. (kamienie żółciowe i szlam). Po zakończeniu badania kamienie żółciowe nie były zmienione u 1 pacjenta, a druga osoba miała prawidłową echografię pęcherzyka żółciowego.</p>
Badanie dotyczące kortykotropinoma	
<p>Jouanneau 2012</p> <p>Opis przypadku (Francja).</p> <p>Źródło finansowania: grant z <i>Ministère de la Santé (Programme Hospitalier de Recherche National no. 27-43)</i>.</p> <p><u>Populacja:</u> 45 letni pacjent z cichym gruczolakiem wydzielającym ACTH, pacjent miał także podwyższony kortyzol.</p> <p><u>Leczenie:</u> Guza wycięto podczas operacji przez zatokę klinową (X.1999 r.), po której wykazano prawidłowe wyniki ACTH i w MRI. Rok po operacji miał miejsce nawrót guza z rozrostem do prawej zatoki jamistej, ale bez oznak klinicznych hiperkortyzolizmu. Pacjent przeszedł całkowitą przezczaszkową operację z radioterapią (IX.2001 r.). Analiza patologiczna ujawniła</p>	<p>Słaba tolerancja z bezpodstawną biegunką doprowadziła do zaprzestania terapii oktreotydem po 1 miesiącu. Po 3 miesiącach badania biochemiczne i MRI wykazały brak skuteczności terapii skojarzonej i zaprzestano jej podawania. Pacjent zmarł po 5 miesiącach od zakończenia leczenia.</p>

podobnego guza do tego z wstępnego badania. Pooperacyjny okres obserwacji ujawnił normalizację wydzielania ACTH i stabilną chorobę szczątkową do VIII.2005 r., kiedy widoczne stały się kliniczne i biochemiczne oznaki hiperkortyzolemii, związanej z progresją guza i przerzutami do podpajęczynówki w MRI. Biorąc pod uwagę ciężkość hiperkortyzolemii wykonano adrenalektomię obustronną razem z radioterapią nakierowaną na przerzuty, które zniknęły. W X.2009 r. zaobserwowano nową progresję guza, a w związku z jego agresywnością zastosowano doustnie temozolomid (200 mg/dzień przez 5 dni co 28 dni), który nie skontrolował progresji choroby. W wyniku multidyscyplinarnych dyskusji zaproponowano terapię ratunkową ewerolimusem doustnie (5 mg codziennie) w skojarzeniu z **okreotydem i.m.** (30 mg co 28 dni).

Okres obserwacji: IX.1999 do IC.2010 r.

Dodatkowe informacje na podstawie wytycznych klinicznych dotyczących ocenianej i alternatywnej interwencji

Zgodnie z europejskimi wytycznymi ETA 2013 farmakoterapia w leczeniu tyreotropinoma oparta jest o analogi somatostatyny, które wykazały wysoką skuteczność w redukowaniu wydzielania TSH z guza. Leczenie długodziałającymi analogami somatostatyny, takimi jak okreotydyd Lar czy lanreotydyd SR lub lanreotydyd Autogel powoduje redukcję w wydzielaniu TSH i podjednostki- α hormonu glikoproteinowego w prawie wszystkich przypadkach, z przywróceniem eutyreozy u większości z nich. Normalizacja poziomu krążących hormonów tarczycy miała miejsce u >90% pacjentów, a rozmiar wola był istotnie statystycznie zredukowany za pomocą analogów somatostatyny u ok 30% przypadków. Terapia analogami somatostatyny wpływa na istotne statystyczne zmniejszenie masy guza u ok 40% przypadków, a widzenie poprawia się u ok 70% z nich. Wyleczenie 1 tyreotropinomy poprzez zastosowanie analogów somatostatyny raportowano ostatnio. Oporność na analogi somatostatyny, „prawdziwa ucieczka” (true escape) wydzielania TSH od hamującego wpływu leków lub przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych obserwowano w mniejszości przypadków. Pacjenci leczeni analogami somatostatyny muszą być dokładnie monitorowani, ze względu na niekorzystne działania niepożądane, takie jak hiperglikemia i kamica żółciowa, które mogą wystąpić. Dawka powinna być dopasowana do pacjenta w zależności od odpowiedzi i tolerancji, w tym zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Tolerancja jest zazwyczaj bardzo dobra, a zaburzenia żołądkowo-jelitowe po długodziałających analogach są przejściowe.

Zgodnie z amerykańskimi wytycznymi ES 2015 pasireotydyd to agonista receptora somatostatyny (SST), który wiąże się z 4 z 5 podtypami SST ze znacząco wyższym powinowactwem do SST1 i SST5 niż okreotydyd lub lanreotydyd. Guzy korykotropowe mają wysoką ekspresję SST5, a pasireotydyd zmniejsza wydzielanie ACTH i proliferację komórek w hodowlach ludzkich guzów korykotropowych. W badaniu III fazy podawano pasireotydyd w dawce 600 lub 900 μ g s.c. 2x dziennie 162 pacjentom z chorobą Cushinga, u których nie powiodła się (lub nie byli kandydatami) operacja i mieli średni poziom w wartościach wejściowych wolnego kortyzolu w moczu (UFC) co najmniej 1,5-krotnie ponad normę. Po 6 miesiącach 20% pacjentów osiągnęło normalny UFC. Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, trójglicerydy, cholesterol LDL, waga i jakość życia poprawiły się. Ok 90% pacjentów, którzy nie byli kontrolowani w 1 lub 2 miesiącu, pozostali niekontrolowani w 6 i/lub 12 miesiącu; w ten sposób szybkie badanie może przewidzieć szansę biochemicznej kontroli. Średnia wielkość guza zmniejszyła się o 44% u 75 pacjentów ze zmianą w MRI po dawce 900 μ g. Większość działań niepożądanych była podobna do tych po analogach somatostatyny (głównie żołądkowo-jelitowe, w tym osady i kamienie żółciowe), z wyjątkiem ważnych objawów hiperglikemii (73% pacjentów). Glukoza i glikolowana hemoglobina były zwiększone wkrótce po rozpoczęciu podawania leku u większości pacjentów, bez względu na to czy było kontrolowane UFC; żaden pacjent nie doświadczył cukrzycowej kwasicy ketonowej lub śpiączki hiperosmolarnej. Lekarze powinni skorygować hipokaliemię i hipomagnezemię przed rozpoczęciem pasireotydydi. Oni powinni wykonywać przed rozpoczęciem leczenia testy funkcjonowania wątroby, tarczycy (w tym wolnych hormonów), IGF-1, stężenia glukozy na czczo/hemoglobiny glikowanej, a także USG pęcherzyka żółciowego oraz EKG w kierunku wydłużonego odstępu QT lub bradykardii. Lekarze powinni ocenić

zmiany u pacjentów leczonych pasireotydem (hiperglikemia, wydłużona jakoś skorygowanego odstępu QT, zaburzenia tarczycy, kamica żółciowa i niedobór GH) na podstawie objawów klinicznych. Jako minimum oni powinni monitorować to w 3-4 miesiącu po rozpoczęciu leczenia i po każdym wzroście dawki. Z powodu hiperglikemii, lekarze powinni monitorować stężenie glukozy po posiłku, a także zalecać branie leku po (nie przed) posiłkiem i przestrzegać zaleceń dietetycznych dla cukrzycy.

Jak wskazano w publikacji Azad 2015:

„Terapie były tradycyjnie względnie nieefektywne w kontrolowaniu gruczolaka kortykotropowego w chorobie Cushinga lub zespole Nelsona. Leczenie mające na celu znormalizowanie poziomów ACTH i zmniejszenie guza charakteryzuje się selektywnymi lub niespójnymi wynikami. Kwas walproinowy, rozyglitazon i antagoniści serotoniny są stosowane w zespole Nelsona z ograniczoną skutecznością. Jedna klasa leków, analogi somatostatyny, objawiły się jako obiecujący zbiór kandydatów. Ekspresja wszystkich 5 podtypów receptorów somatostatyny została zaobserwowana w ludzkich guzach kortykotropowych, z SSTR-5 sugerującym na bycie dominującym podtypem. Dostępne w sprzedaży analogi somatostatyny, oktreotydy i lanreotydy, są stosunkowo nieskuteczne. Ponieważ te analogi somatostatyny wiążą się przede wszystkim z SSTR-2, możliwe że analog skierowany na SSTR-5 byłby bardziej skuteczny. Leczenie in vitro z nowym analogiem somatostatyny, pazyreotydem (który wiąże SSTR-5 w większym stopniu) wykazało zmienne hamowanie proliferacji komórek (zakres: 10-70 %) oraz tłumienie wydzielania ACTH w 5 z 6 guzów. Biorąc pod uwagę korzystny wpływ na poziomy ACTH i kortyzolu w surowicy u pacjentów, pazyreotydy zostały ostatnio zatwierdzone w USA do stosowania w chorobie Cushinga. Analogi somatostatyny mają zdolność do hamowania wydzielania ACTH u ludzi, w szczególności w przypadku niskich poziomów kortyzolu, co miałyby miejsce po obustronnej adrenalectomii. Niedawno opisaliśmy pacjenta z zespołem Nelsona, który odpowiedział na pazyreotydy radykalnym 10-krotnym zmniejszeniem poziomu ACTH, poprawą przebarwienia i zmniejszeniem nadsiodłowego wzrostu guza mierzonego neuroobrazowaniem. Te dane kliniczne są poparte badaniami in vitro wykazującymi wpływ pazyreotydu na proliferację komórek”.

Warto zauważyć, że aktualnie w ocenianym wskazaniu nie jest refundowany żaden analog somatostatyny, oprócz ocenianego oktreotydu Lar.

6.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Sandostatin LAR

Tabela 12. Działania niepożądane wg ChPL Sandostatin LAR

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działania niepożądane
bardzo często ($\geq 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> • biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcie, gazy • ból głowy • kamica żółciowa • hiperglikemia • ból w miejscu podania
często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> • niestrawność, wymioty, wzdęcia, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwienie kału • zawroty głowy • niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie stężenia całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4) • zapalenie pęcherzyka żółciowego, błotko żółciowe, hiperbilirubinemia • hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, brak łaknienia • zwiększenie aktywności aminotranferaz • świąd, wysypka, łysienie • duszność • bradykardia
niezbyt często (1/1 000 do $< 1/100$)	<ul style="list-style-type: none"> • odwodnienie • tachykardia
Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych	<ul style="list-style-type: none"> • anafilaksja, reakcje alergiczne (nadwrażliwości) • pokrzywka • ostre zapalenie trzustki, ostre zapalenie wątroby bez zastoju żółci, cholestatyczne zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną • arytmia • zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy

Tabela 13. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Grupa	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
Ogólne	<p>Guzy przysadki mózgowej, wydzielające hormon wzrostu, mogą się czasami rozrastać, powodując poważne powikłania (np. ubytki w polu widzenia). Dlatego ważne jest, aby każdego pacjenta dokładnie obserwować. Jeżeli pojawią się cechy rozrostu guza, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.</p> <p>Terapeutyczne korzyści z leczenia polegające na zmniejszeniu stężenia hormonu wzrostu (GH) oraz normalizacji insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) u pacjentek z akromegalią mogą potencjalnie powodować przywrócenie płodności. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o potrzebie stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia okreotydem, o ile jest to konieczne.</p> <p>U pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu okreotydem należy kontrolować czynność tarczycy.</p> <p>U pacjentów leczonych okreotydem należy kontrolować czynność wątroby.</p>
Objawy sercowo-naczyniowe	<p>Obserwowano niezbyt częste przypadki bradykardii. Konieczne może być dostosowanie dawek takich leków, jak antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, antagoniści kanałów wapniowych czy leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej.</p>
Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym	<p>U 15 do 30 % pacjentów, którym długotrwałe podawano podskórnie produkt leczniczy Sandostatin, opisano powstawanie kamieni żółciowych. W populacji częstość występowania kamieni żółciowych w grupie wiekowej 40 do 60 lat wynosi około 5 do 20 %. Długotrwałe podawanie produktu leczniczego Sandostatin LAR nie zwiększa częstości tworzenia się kamieni żółciowych w porównaniu z produktem podawanym podskórnie. Jednakże zaleca się badanie ultrasonograficzne pęcherzyka żółciowego przed leczeniem oraz podczas leczenia produktem Sandostatin LAR w odstępach ok. 6-miesięcznych. Powstające kamienie żółciowe zwykle nie wywoływały objawów klinicznych; kamieć żółciową objawową należy leczyć metodą rozpuszczania kamieni żółciowych (z wykorzystaniem kwasów żółciowych) lub chirurgicznie.</p>
Metabolizm glukozy	<p>Z powodu hamującego działania na hormon wzrostu, glukagon i insulinę, produkt leczniczy Sandostatin może wpływać na regulację stężenia glukozy. Może wystąpić upośledzona poposiłkowa tolerancja glukozy i w niektórych przypadkach, jako wynik długotrwałego leczenia, może zostać wywołany stan przetrwałej hiperglikemii.</p>

	<p>U pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu I, produkt leczniczy Sandostatin LAR może wpływać na regulację stężenia glukozy i może zmniejszyć się zapotrzebowanie na insulinę. U pacjentów bez cukrzycy oraz pacjentów z cukrzycą typu II z częściowo zachowanymi rezerwami insuliny, produkt leczniczy Sandostatin podawany podskórnie może zwiększać poposiłkowe stężenie glukozy we krwi. Dlatego zaleca się monitorowanie tolerancji glukozy i leczenia przeciwcukrzycowego.</p> <p>U pacjentów z insulinoma oktreotyd może nasilać hipoglikemię i przedłużać czas jej trwania z powodu silniejszego niż insulina hamowania wydzielania hormonu wzrostu i glukagonu, a także z powodu krócej trwającego działania hamującego na insulinę. Pacjentów tych należy starannie kontrolować.</p>
Odżywianie	<p>Oktreotyd może u niektórych pacjentów zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów.</p> <p>U niektórych pacjentów przyjmujących oktreotyd obserwowano zmniejszenie stężenia witaminy B12 i nieprawidłowe wyniki testu Schillinga. Zaleca się monitorowanie stężenia witaminy B12 w czasie leczenia produktem Sandostatin LAR u pacjentów, u których występował niedobór witaminy B12 w wywiadzie.</p>

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

W dniu 01.09.2016 r. przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Sandostatin LAR na stronach internetowych URPL, EMA, FDA. W wyniku przeszukiwania nie odnaleziono dodatkowych danych o bezpieczeństwie.

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

Zgodnie z informacją z tabeli 9 uzyskanej na podstawie danych NFZ w 2015 roku na refundację Sandostatynu LAR we wskazaniu ICD-10: D44.3 przeznaczono 109 622,41 zł, a w 2016 roku (dane za okres styczeń-marzec) 31 004,36 zł. Zakładając takie same wydatki w pozostałych kwartałach kwota za refundację okreotydy w wymienionym wskazaniu wyniesie 124 017,44 zł. Przy założeniu liniowego trendu wzrostu nakładów na refundację okreotydy wydatki NFZ w latach 2017-2018 wyniosą odpowiednio 138 412,47 zł i 152 807,50 zł. W przypadku ocenianego leku nie występuje dopłata świadczeniobiorcy. Należy mieć na uwadze, że podane kwoty wyliczone są z bardzo krótkiego szeregu czasowego, przez co wiążą się ze znaczną niepewnością.

8. Podsumowanie

8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Przygotowane materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowanie ze środków publicznych w katalogu chemioterapii leków: Sandostatin Lar (okreotydy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiolka, ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem 2,5 ml, kod EAN: 5909990450513, Sandostatin Lar (okreotydy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiolka, ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem 2,5 ml, kod EAN: 5909990459612, Sandostatin Lar (okreotydy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiolka, ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem 2 ml, kod EAN: 5909990459711 we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczolaków wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma oraz kortykotropinoma (ICD-10: D44.3) z uwzględnieniem: skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Zlecenie wystosowano na podstawie art 31n ust. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.).

Termin do przygotowania przedmiotowych materiałów wyznaczono na do 02.09.2016 r.

Problem zdrowotny

Kortykotropinoma, gruczolaki wydzielające ACTH, są drugim najbardziej powszechnym rodzajem gruczolaka przysadki, stanowiącym 5 do 10 procent gruczolaków przysadki wydzielających hormony, a nawet 35 % raków przysadki. Gruczolak wydzielający ACTH powoduje chorobę Cushinga, który jest najczęściej mikro gruczolakiem, dotyka mężczyzn trzy razy częściej niż kobiety i jest związana z objawami takimi jak: otyłość centralna, objawy neuropsychiatryczne, rozstępny, łatwe siwienie, ścieńczenie skóry, nadmierne owłosienie, osteopenia i bliższe miopatie.

Guz tyreotropinowy to gruczolak przysadki wywodzący się z komórek tyreotropowych, wydzielający TSH, będący rzadką przyczyną nadczynności tarczycy. Guz tyreotropinowy stanowi około 1 % wszystkich guzów przysadki, występuje zazwyczaj u osób w średnim wieku.

Komparatory

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ na liście leków refundowanych we wskazaniu ICD-10: D44.3 poza ocenianym lekiem znajdują się: karboplatyna, cysplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, winblastyna, winkrystyna, winorelbina.

Wyniki analizy klinicznej

Analizę kliniczną wykonano w oparciu o przegląd systematyczny. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań spełniających kryteria selekcji. 4 z nich (Fukuhura 2015, Malchiodi

2014, Zhang 2012 i Caron 2001) dotyczyły pacjentów z tyreotropiną leczonych okreotydem Lar w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami, a 1 (Jouanneau 2012) odnosiło się do zastosowania okreotydu Lar w skojarzeniu z innym lekiem u pacjenta z kortykotropiną.

W przypadku tyreotropiny w badaniu Fukuhura 2015 u 24 pacjentów leczonych okreotydem Lar 22 (92%) osiągnęło normalizację poziomu hormonu tarczycy a 16 z 23 (70%) zmniejszenie guza. Odsetek pacjentów osiągający normalizację hormonów ($p=0,11$) i zmniejszenie guza (0,16) nie różniły się istotnie statystycznie między grupą otrzymującą okreotydy s.c. a Lar. w badaniu Malchiodi 2014 farmakoterapia przedoperacyjna SSA nie przyniosła istotnego wpływu na wyniki operacji. W szczególności odsetek pacjentów z negatywnym obrazem przysadki po operacji wraz z normalizacją funkcji tarczycy był podobny do pacjentów nieleczonych (63% vs 57%), w badaniu Zhang 2012 podczas podawania długodziałającego okreotydu objawy kliniczne poprawiły się, a u wszystkich pacjentów wystąpiła eutyreoza po 2 miesiącach od podawania tej postaci leku. Wszyscy pacjenci kontynuowali miesięczne iniekcje długodziałającego okreotydu po wyleczeniu objawowym i biologicznym, a w badaniu Caron 2001 po podawaniu okreotydu Lar kliniczne objawy uległy poprawie, a wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie po zakończeniu badania.

W przypadku kortykotropiny słaba tolerancja z bezpodstawną biegunką doprowadziła do zaprzestania terapii okreotydem po 1 miesiącu. Po 3 miesiącach badania biochemiczne i MRI wykazały brak skuteczności terapii skojarzonej i zaprzestano jej podawania. Pacjent zmarł po 5 miesiącach od zakończenia leczenia (Jouanneau 2012).

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

Przy założeniu takich samych wydatków na refundację okreotydu w pozostałych kwartałach roku 2016 jak w jego pierwszym kwartale i liniowego trendu wzrostu tych wydatków w kolejnych latach, wydatki NFZ w latach 2017-2018 wyniosą odpowiednio 138 412,47 zł i 152 807,50 zł. W przypadku ocenianego leku nie występuje dopłata świadczeniobiorcy. Należy mieć na uwadze, że podane kwoty wyliczone są z bardzo krótkiego szeregu czasowego, przez co wiążą się ze znaczną niepewnością.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 wytycznych klinicznych, z czego 7 dotyczyło kortykotropinoma, a 5 – tyreotropinoma.

Jako postępowanie terapeutyczne w guzach przysadki wydzielających ACTH wskazano wykonanie operacji, a w przypadku jej nieskuteczności ponowną operację przysadki, radioterapię lub obustronną adrenalectomię. W ramach farmakoterapii wymienia się najczęściej inhibitory steroidogenezy (metyrapon, ketokonazol, mitotan), analog somatostatyny (pasireotydy) lub też – w angielskich i amerykańskiej (ES) wytycznych – agonistę dopaminy (kabergolina). Farmakoterapię zaleca się jako postępowanie przygotowawcze do resekcji, jako leczenie wspomagające lub jako opcja u pacjentów niekwalifikujących się do operacji. Ponadto w międzynarodowej i amerykańskiej (ES) wytycznej sugeruje się zastosowanie farmakoterapii przed obustronną adrenalectomią.

W leczeniu guzów przysadki wydzielających TSH rekomenduje się przeprowadzenie operacji, w przypadku jej niepowodzenia zastosowanie radioterapii lub radiochirurgii, a w ramach farmakoterapii podawanie analogów somatostatyny (okreotydy, lanreotydy) lub też – w europejskiej wytycznej – agonistów dopaminy (bromokryptyna, kabergolina). Farmakoterapię można zastosować u pacjentów po niepowodzeniu operacji i radioterapii lub też w przypadku niekwalifikowania się do operacji.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii lekowej.

8.2. Przestanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Oboje ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, jest za finansowaniem ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej. Eksperti wskazali na zmniejszenie sekrecji hormonów wydzielanych przez guzy.

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych

Tabela 14. Strategia wyszukiwania – PubMed

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	octreotide[Title/Abstract]	6846
2.	"Octreotide"[Mesh]	6766
3.	sandostatin lar[Title/Abstract]	106
4.	#1 OR #2 OR #3	9128
5.	pituitary[Title/Abstract]	120037
6.	tumor*[Title/Abstract]	1151921
7.	tumour*[Title/Abstract]	229717
8.	adenoma*[Title/Abstract]	73760
9.	carcinoma*[Title/Abstract]	549460
10.	carcinoma[MeSH Terms]	544278
11.	#6 or #7 or #8 or #9 or #10	1823738
12.	#5 and #14	24801
13.	TSH[Title/Abstract]	27134
14.	ACTH[Title/Abstract]	38435
15.	thyroid-stimulating hormone[Title/Abstract]	10117
16.	adenocorticotrophic hormone[Title/Abstract]	37
17.	adrenocorticotrophic hormone[Title/Abstract]	7203
18.	adrenocorticotrophic hormone[MeSH Terms]	48265
19.	corticotropin[Title/Abstract]	16903
20.	thyrotropin[Title/Abstract]	16439
21.	Thyrotropin[MeSH Terms]	29517
22.	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	113098
23.	#12 and #22	5445
24.	#4 and #23	271

Tabela 15. Strategia wyszukiwania – Embase

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	octreotide.ti,ab,kw.	9858
2.	octreotide/	18373
3.	sandostatin lar.ti,ab,kw.	182
4.	1 or 2 or 3	19959
5.	pituitary.ti,ab,kw.	93881
6.	"tumor*".ti,ab,kw.	1306816

Numer	Zapytanie	Liczba
7.	"tumour*".ti,ab,kw.	260975
8.	"adenoma*".ti,ab,kw.	78643
9.	"carcinoma*".ti,ab,kw.	600843
10.	carcinoma/	36933
11.	6 or 7 or 8 or 9 or 10	1849248
12.	5 and 11	23334
13.	TSH.ti,ab,kw.	29218
14.	ACTH.ti,ab,kw.	26485
15.	thyroid-stimulating hormone.ti,ab,kw.	10649
16.	adrenocorticotrophic hormone.ti,ab,kw.	6727
17.	corticotropin.ti,ab,kw.	13051
18.	thyrotropin.ti,ab,kw.	11877
19.	thyrotropin/	38592
20.	corticotropin/	35092
21.	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	97886
22.	12 and 21	5661
23.	5 and 23	580

Tabela 16. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library

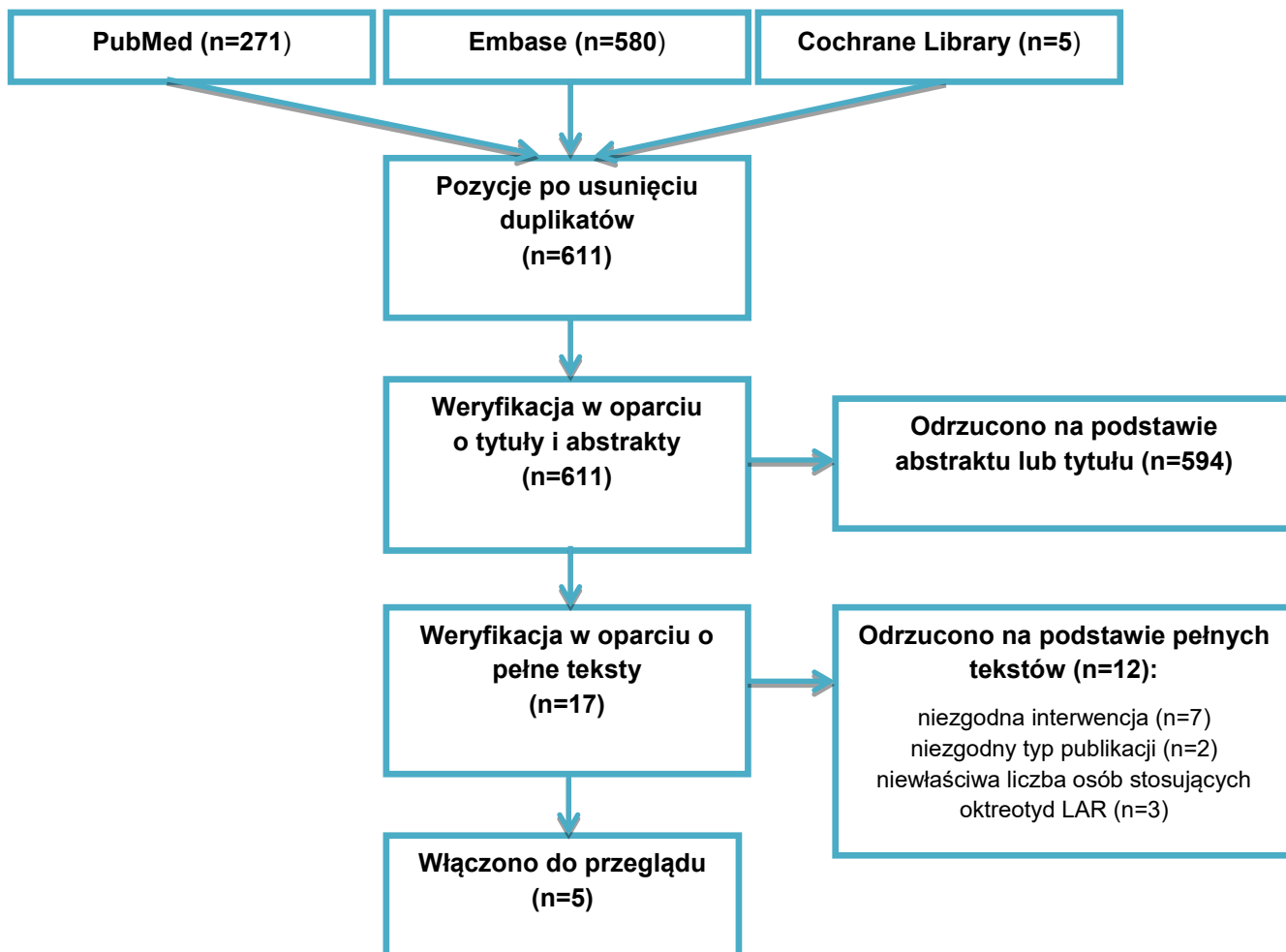
Numer	Zapytanie	Liczba
1.	octreotide	1071
2.	MeSH descriptor: [Octreotide] explode all trees	573
3.	sandostatin lar	23
4.	#1 or #2 or #3	1073
5.	pituitary	3690
6.	tumor*	30233
7.	tumour*	8618
8.	adenoma*	2219
9.	carcinoma*	24391
10.	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	9807
11.	#6 or #7 or #8 or #9 or #10	54618
12.	#5 and #11	448
13.	TSH	1400
14.	ACTH	1830
15.	thyroid-stimulating hormone	596
16.	adrenocorticotrophic hormone	1556
17.	corticotropin	1047
18.	thyrotropin	1688

Numer	Zapytanie	Liczba
19.	MeSH descriptor: [Adrenocorticotrophic Hormone] explode all trees	1309
20.	MeSH descriptor: [Thyrotropin] explode all trees	815
21.	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	4791
22.	#12 and #21	111
23.	#4 and #22	5

9.2. Wykaz publikacji wykluczonych z analizy na podstawie pełnego tekstu

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
1	Ahmed M., et al. ACTH-Producing Pituitary Cancer: Experience at the King Faisal Specialist Hospital & Research Centre. Pituitary 2000;3:105–112	Niewłaściwa interwencja (okreotydy 200 µg co 8 h s.c.)
2	Azad TD., et al. Nelson Syndrome: Update on Therapeutic Approaches. World Neurosurg. 2015 Jun;83(6):1135-40	Niewłaściwy typ publikacji (przegląd niesystematyczny)
3	Brucker-Davis F., et al., Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors: Diagnostic Criteria, Thyroid Hormone Sensitivity, and Treatment Outcome in 25 Patients Followed at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 84: 476–486, 1999	Niewłaściwa interwencja (okreotydy 100-1500 µg dziennie)
4	Chanson P., et al. Octreotide therapy for thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. A follow-up of 52 patients. Ann Intern Med. 1993 Aug 1;119(3):236-40	Niewłaściwa interwencja (okreotydy 50-100 µg s.c. 2-3x/dziennie, maksymalnie 500 µg 3x/dzień)
5	Lamberts SWL, et al., The effect of the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 on ACTH secretion in Nelson's syndrome and Cushing's disease Acta Endocrinol (Copenh). 1989 Jun;120(6):760-6	Niewłaściwa interwencja (okreotydy 100 µg 3x/dziennie)
6	Lormeau B., et al. Adrenocorticotropin-producing pituitary carcinoma with liver metastasis. J. Endocrinol. Invest. 20. 230-236. 1997	Niewłaściwa interwencja (okreotydy 500 µg 3x/dziennie s.c.)
7	Macchia E., et al., Clinical aspects and therapeutic outcome in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: A single center experience. J. Endocrinol. Invest. 32: 773-779, 2009	Niewłaściwa liczba osób stosujących okreotydy Lar (n=6)
8	Ness-Abramof R., et al., TSH-secreting pituitary adenomas: follow-up of 11 cases and review of the literature. Pituitary (2007) 10:307–310	Niewłaściwa liczba osób stosujących okreotydy Lar (n=2)
9	Sanno N., et al., Long-term surgical outcome in 16 patients with thyrotropin pituitary adenoma. J Neurosurg 93:194–200, 2000	Niewłaściwa interwencja (okreotydy 500 µg i.v.)
10	Socin HV., et al., The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. European Journal of Endocrinology (2003) 148 433–442	Niewłaściwa liczba osób stosujących okreotydy Lar (n=7 otrzymało okreotydy Lar, okreotydy s.c. lub lanreotydy i.m.)
11	Teramoto A., et al., Pathological study of thyrotropin-secreting pituitary adenoma: plurihormonality and medical treatment. Acta Neuropathol (2004) 108 : 147–153	Niewłaściwa interwencja (okreotydy 100 µg 3x dziennie s.c.)
12	Tichomirowa MA., et al., Treatment of Pituitary Tumors. Endocrine, vol. 28, np. 1, 000-000, October 2005	Niewłaściwy typ publikacji (przegląd niesystematyczny)

9.3. Diagram PRISMA



10. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
ACN 2013	Anglia Cancer Network, Regional Guidelines for the Management of Pituitary Tumours
AHS 2012	Alberta Provincial CNS Tumour Team. Pituitary adenomas. Edmonton (Alberta): Alberta Health Services, Cancer Care; 2012 Aug. 9 p. (Clinical practice guideline; no. CNS-006).
ATA 2016	Ross, Burch, et al., 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis, DOI: 10.1089/thy.2016.0229.
ES 2015	Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO & Tabarin A. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015 100 2807–2831.
ETA 2013	Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. European Thyroid Association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. Eur Thyroid J. 2013;2:76 – 82.
IRSA 2004	http://www.irsa.org/Pituitary%20Guideline.pdf [data dostępu: 02.09.2016]
MCNCNG 2012 (aktualizacja 2014-2016)	http://www.nwscnsenate.nhs.uk/files/6414/1232/9651/Pituitary_Cushings_MCCN_Pathway.pdf [data dostępu: 02.09.2016]
NCI 2016	http://www.cancer.gov/types/pituitary/hp/pituitary-treatment-pdg#link/298_toc [data dostępu: 02.09.2016]
PTOK 2013a	Herman K, Jarzab M et al.: Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. In: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013: 385–418.
PTOK 2013b	Fjuth J, Dziadziuszko R, Biernat W et al.: Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. In: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013: 36–64.
YCN 2013	Yorkshire Cancer Network, Brain and CNS Group, Guidelines for the Management of Pituitary Tumours
Badania włączone do przeglądu	
Caron 2001	Caron P, Arlot S, Bateurs C, Chanson P, Kuhn JM, Pugeat M, Marechaud R, Teutsch C, Vidal E, Sassano P. Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-LAR) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:2849-2853
Fukuhura 2015	Fukuhara N, Horiguchi K, Nishioka H, Suzuki H, Takeshita A, Takeuchi Y, et al. Short-term preoperative octreotide treatment for TSH-secreting pituitary adenoma. Endocr J. 2015;62:21–7.
Jouanneau 2012	Jouanneau E, Wierinckx A, Ducray F, et al.. New targeted therapies in pituitary carcinoma resistant to temozolomide. Pituitary. 2012;15:37–43.
Malchiodi 2014	Malchiodi E, Profka E, Ferrante E, Sala E, Verrua E, Campi I, Lania AG, Arosio M, Locatelli M, Mortini Pet al. 2014Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: outcome of pituitary surgery and irradiation. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 99:2069–2076 10.1210/jc.2013-4376
Zhang 2012	Zhang C., Liang D., Zhong L., Efficacy of the long-acting octreotide formulation in patients with thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas after incomplete surgery and octreotide treatment failure, Chin Med J 2012;125(15):2758-2763
Inne	
Azad 2015	Tej D. Azad, Anand Veeravagu, Sunny Kumar, Laurence Katznelson, Nelson Syndrome: Update on Therapeutic Approaches, World Neurosurg. (2015). http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.01.038
ChPL Sandostatin LAR	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin LAR
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz .79)