



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sandostatin LAR (oktreotyd)
we wskazaniu:
makrogruczolak przysadki
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.69.2019

Data ukończenia: 04.09.2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Pharma GmbH

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Pharma GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Pharma GmbH

Wykaz wybranych skrótów

ACTH	kortykotropina
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
GH	Hormon wzrostu
IRSA	International RadioSurgery Association
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
MR	Rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI	National Cancer Institute
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PRL	prolaktyna
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
ACTH	kortykotropina
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
GH	Hormon wzrostu
IRSA	International RadioSurgery Association
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	14
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją.....	14
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	14
6.1. Opis metodyki	14
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	15
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	15
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	15
6.3. Wyniki skuteczności	15
7. Bezpieczeństwo stosowania	16
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	16
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	18
9. Konkurencyjność cenowa	19
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	20
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	21
12. Opinie ekspertów.....	24
13. Piśmiennictwo	25
14. Załączniki.....	26

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (14.08.2019 r.) i znak pisma zlecającego:

PLD.46434.3097.2019. AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Sandostatin LAR (oktreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, ampułostrzykawka á 20 mg
- Wnioskowane wskazanie:
 - makrogruczolak przysadki (ICD-10: D43.0)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość wnioskowanej terapii:

██████████

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sandostatin LAR (oktreotyd), we wskazaniu: makrogruczolak przysadki (ICD-10: D43.0), w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych. Dodatkowo przekazano informacje dotyczące choroby pacjenta: „wiek pacjenta 8,5 lat, guz wydzielający GH, PRL, ACTH; pacjent leczony bromokryptyną; wskazane dołączenie analogu somatostatyny.”.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z klasyfikacją ICD-10 podany w zleceniu kod ICD 10: D43.0, oznacza “Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze mózgu i ośrodkowego układu nerwowego - mózg, struktury nadnamiotowe”, natomiast według Konsultanta Krajowego w dziedzinie Endokrynologii Profesora dr hab. Andrzeja Lewińskiego, gruczolaki przysadki kryją się pod kodami D35.2 i D44.3.

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Sandostatin LAR. Lek został dopuszczony do obrotu w procedurze narodowej. Wskazanie rejestracyjne Sandostatin LAR obejmuje: „leczenie pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii”, natomiast wskazanie z wniosku o RDTL dotyczy populacji pediatrycznej z makrogruczolakiem przysadki (wydzielającym GH, PRL, ACTH), czyli wskazanie rejestracyjne obejmuje gruczolaki przysadki ale tylko wydzielające GH u pacjentów dorosłych, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii.

Problem zdrowotny

Gruczolaki przysadki stanowią około 15% wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych i znajdują się na trzecim miejscu pod względem częstości występowania, po oponiakach oraz gwiaździakach. Ze względu na wielkość dzieli się je na mikro- (≤ 10 mm średnicy) i makrogruczolaki (> 10 mm średnicy). Mogą wydzielać każdy hormon przysadki (somatotropina, prolaktyna, kortykotropina, tyreotropina, folitropina, lutropina) lub nie wykazują czynności hormonalnej. W części przypadków mają charakter guzów incydentalnych, nieczynnych hormonalnie i niewymagających interwencji leczniczej, a wykrywane są przypadkowo podczas badania MR nawet u 10–20% badanych.

Najczęstszymi guzami przysadki mózgowej są gruczolaki wydzielające prolaktynę PRL, których występowanie w ogólnej populacji sięga około 100/1 000 000 osób. Gruczolaki wydzielające ACTH są drugim najbardziej powszechnym rodzajem gruczolaka przysadki, stanowiące 5 do 10 procent gruczolaków przysadki wydzielających hormony, a nawet 35 % raków przysadki.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. W ramach analizy dodatkowej włączono 1 badanie (Nozieres 2011) spełniające części kryteriów selekcji. Badanie Nozieres 2011 w której przedstawiono 7 opisów przypadków pacjentów pediatrycznych z gruczolakiem przysadki wydzielającym hormon wzrostu GH, leczonych oktreotydem lub lanreotydem. U 5 pacjentów zdiagnozowano makrogruczolaka, wśród których 3 pacjentów miało mutacje genetyczne, natomiast 1 pacjent miał postać sporadyczną). Wśród sześciu pacjentów leczonych analogami somatostatyny SMS, normalizację IGF-1 odnotowano jedynie u jednego pacjenta z makrogruczolakiem (ang. sporadic intrasellar macroadenoma).

Bezpieczeństwo

Na podstawie ChPL Sandostatin LAR:

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia oktreotydem należą zaburzenia ze strony żołądka i jelit, zaburzenia ze strony układu nerwowego, zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: biegunka, bóle brzucha, nudności, wzdęcia, bóle głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i reakcje w

miejscu wstrzyknięcia. Innymi, często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: 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, osłabienie, zwiększenie aktywności aminotransferaz, świąd, wysypka, łysienie, duszność, bradykardia.

Wpływ na wydatki NFZ

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu produktu Sandostatin LAR we wnioskowanym wskazaniu.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

W leczeniu guzów przysadki wydzielających hormon kortykotropiny ACTH oraz hormon wzrostu GH, zaleca się wykonanie operacji. Gruczolaki wydzielające prolaktynę są leczone chirurgicznie w przypadkach nietolerancji lub nieskuteczności farmakoterapii.

W przypadku gruczolaków prolaktynowych PRL stosuje się leki z grupy agonistów dopaminy (np. bromokryptyna, chinagolid lub kabergolina). Opcjami leczenia gruczolaków wydzielających hormon wzrostu GH są leki z grupy agonistów dopaminy (np. bromokryptyna, chinagolid lub kabergolina), analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) oraz jako druga linia leczenia antagoniści hormonu wzrostu (pegwisomant). W przypadku wystąpienia gruczolaka przysadki wydzielającego ACTH farmakoterapia jest stosowana w ramach postępowania przygotowującego do resekcji lub wspomagająco. W przypadku nieskuteczności postępowania chirurgicznego stosuje się inhibitory steroidogenezy (mitotan, metyrapon, ketokonazol i aminoglutetimid) lub analog somatostatyny (pasireotyd) oraz adrenalektomię jako ostatnią linię leczenia.

Proponowane w wytycznych wyżej wymienione opcje terapeutyczne dla guzów wydzielających PRL, ACTH i GH są zbieżne, jednak co należy podkreślić w zależności od wydzielanego hormonu są one rekomendowane do zastosowania na różnych etapach leczenia.

Biorąc pod uwagę informacje przekazane w zleceniu MZ, dotyczące stanu klinicznego pacjenta (przede wszystkim wydzielanie przez guza trzech hormonów przysadki GH, ACTH, PRL) w procesie wyboru technologii alternatywnej należałoby uwzględnić zalecenia dotyczące trzech różnych guzów przysadki.

W procesie dopuszczenia do obrotu (procedura centralna lub narodowa) żadna z rekomendowanych substancji czynnych nie uzyskała wskazania do zastosowania w makrogruczolakach przysadki (wydzielających PRL, ACTH, GH) w populacji pediatrycznej. Zastosowanie leków z grupy agonistów dopaminy, antagonistów hormonu wzrostu, inhibitorów steroidogenezy i analogów somatostatyny we wnioskowanym wskazaniu wiązałyby się z użyciem leku off-label. Analogi somatostatyny (lanreotyd, pasireotyd) posiadają wskazania odpowiednio do leczenia akromegalii lub choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Natomiast antagonistą hormonu wzrostu (pegwisomant) powinien być stosowany u pacjentów z akromegalią, u których leczenie operacyjne, radioterapia i leczenie analogami somatostatyny było niewystarczające. Leki z grupy agonistów dopaminy zostały zarejestrowane w gruczolakach przysadki typu prolaktynoma. Inhibitory steroidogenezy posiadają bardzo zróżnicowane wskazania: rak kory nadnerczy, niewydolności kory nadnerczy, choroba Cushinga czy leczenie przeciwgrzybicze.

W prawie każdej charakterystyce produktu leczniczego istniał zapis, że nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania danego preparatu u dzieci.

W związku z powyższym nie było możliwości jednoznacznie wskazać technologii alternatywnej.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 13 sierpnia 2019 r., znak: PLD.46434.3097.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 14.08.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sandostatin LAR (oktreotyd), we wskazaniu: makrogruczolak przysadki (ICD-10: D43.0), w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta dla którego wnioskowana jest oceniana terapia. Doprecyzowano informacje dotyczące pacjenta: „wiek pacjenta 8,5 lat, guz wydzielający GH, PRL, ACTH; pacjent leczony bromokryptyną; wskazane dołączenie analogu somatostatyny.”

Pismem z dnia 27 sierpnia 2019 r., Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zwróciła się do MZ o dookreślenie wskazania w zleceniu PLD.46434.3097.2019.AK dot. zasadności finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych produktu leczniczego: Sandostatin LAR (octreotide). Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 podany w zleceniu kod ICD 10: D43.0, oznacza “Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze mózgu i ośrodkowego układu nerwowego - mózg, struktury nadnamiotowe”, natomiast według Konsultanta Krajowego w dziedzinie Endokrynologii Profesora dr hab. Andrzeja Lewińskiego, gruczolaki przysadki kryją się pod kodami D35.2 i D44.3.

3.1. Problem zdrowotny

Gruczolaki przysadki stanowią około 15% wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych i znajdują się na trzecim miejscu pod względem częstości występowania, po oponiakach oraz gwiaździakach. Ze względu na wielkość dzieli się je na mikro- (≤ 10 mm średnicy) i makrogruczolaki (> 10 mm średnicy). W części przypadków mają charakter guzów incydentalnych, nieczynnych hormonalnie i niewymagających interwencji leczniczej, a wykrywane są przypadkowo podczas badania MR nawet u 10–20% badanych. Klasyfikacja gruczolaków przysadki uwzględnia ocenę endokrynologiczną, radiologiczno-chirurgiczną, histologiczną (w tym immunohistochemiczną) i ultrastrukturalną. Ocena patomorfologiczna materiału pooperacyjnego jest niezbędna do potwierdzenia rozpoznania kliniczno-radiologicznego, a ocena ultrastrukturalna umożliwi szczegółowe określenie podtypu gruczolaka i związanych z tym właściwości biologicznych (niekiedy wymagane jest badanie immunohistochemiczne na poziomie mikroskopii elektronowej). Submikroskopowo gruczolaki przysadki różnią się między sobą morfologicznie, a pewne cechy ultrastrukturalne wiążą się z rodzajem syntetyzowanych przez nie hormonów. Mogą wydzielać każdy hormon przysadki (somatotropina, prolaktyna, kortykotropina, tyreotropina, folitropina, lutropina) lub nie wykazują czynności hormonalnej. W zależności od rodzaju hipersekcji wywołują różne zespoły kliniczne (np. akromegalia, objawy nadmiaru prolaktyny, choroba Cushinga). W niektórych dużych guzach objawy nie wynikają z nadmiaru hormonów, ale są następstwem niewydolności układu podwzgórzowo-przysadkowego w wyniku ucisku guza na lejek przysadki. Naciekanie okolicznych struktur (np. zatoka klinowa, skrzyżowanie nerwów wzrokowych) jest częste. Ze względu na rzadkość występowania tych nowotworów i konieczność stosowania trudno dostępnych i wysoko specjalistycznych metod pełnego rozpoznania diagnostyka nowotworów przysadki powinna się odbywać w wybranych ośrodkach specjalistycznych.

Źródło: PTOK 2013a

Podział guzów przysadki:

- ze względu na inwazyjność miejscową i złośliwość – gruczolaki (zdecydowanie najczęstsze) nieinwazyjne (nienaciekające otoczenia – zatoki klinowej i/lub jamistej) i inwazyjne (naciekające) oraz rak (dający przerzuty odległe; bardzo rzadki)
- na podstawie barwienia immunohistochemicznego i czynności hormonalnej: **guz prolaktynowy (wydzielający prolaktynę)**, **guz somatotropinowy (wydzielający GH)**, **guz kortykotropinowy (wydzielający ACTH)**, guz gonadotropinowy (wydzielający FSH lub LH bądź ich wolne podjednostki [α SU, β SU]), guz tyreotropinowy (wydzielający TSH), guzy nieczynne hormonalnie.

- ze względu na wielkość (średnicę) – mikrogruczolaki (<1 cm), **makrogruczolaki** (≥1 cm) i guzy olbrzymie (>4 cm).

Źródło: Szczeklik 2018 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4>. – dostęp 03.09.2019 r.)

Epidemiologia

Gruczolaki przysadki mózgowej stanowią około 5-20% pierwotnych guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u dorosłych. Często są rozpoznawane przypadkowo podczas badania pośmiertnego lub badań obrazowych mózgu i są najbardziej powszechnymi guzami wewnątrzczaszkowymi u dorosłych. Skojarzona analiza wyników badań pośmiertnych i badań radiologicznych ujawniła, że całkowity odsetek występowania tych nowotworów wyniósł 17%. W poniższej tabeli przedstawiono typy gruczolaków przysadki mózgowej w zależności od ich utkania histologicznego.

Tabela 1. Gruczolaki przysadki mózgowej: rozkład w zależności od typu guza

Typ gruczolaka przysadki mózgowej	Nadmierne wytwarzanie hormonu	Częstość występowania
Prolaktynoma	Prolaktyna	22-73%
Gruczolaki nieczynne hormonalnie	-	30-39%
Somatotropinoma	GH	5-11%
Kortykotropinoma	ACTH	5-11%

Źródło: Ranee 2011

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy guza przysadki są następstwem:

- czynności hormonalnej guza – zależą od rodzaju wydzielanego hormonu; są też guzy mieszane (najczęściej wydzielające GH i prolaktynę)
- „efektu masy” guza – głównie **makrogruczolaki**, poprzez ekspansję ponadsiodłową mogą uciskać skrzyżowanie nerwów wzrokowych i powodować ubytki w polu widzenia, czasami dają objawy niedoczynności przysadki, rzadko objawy zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego i ból głowy.

Przebieg naturalny ogromnej większości gruczolaków jest łagodny, z niewielką dynamiką wzrostu, jednak u ~30% chorych poddanych leczeniu operacyjnemu obserwuje się odrost guza. W niewielkim odsetku (kilka %) guzy są agresywne, odporne na konwencjonalne leczenie farmakologiczne, operacyjne i radioterapię. Nie ma kryteriów histologicznych umożliwiających odróżnienie gruczolaka od niezmiernie rzadko występującego raka przysadki – potwierdza go wykazanie przerzutów odległych (mózgowo-rdzeniowych i/lub obwodowych).

Źródło: Szczeklik 2018 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4>. – dostęp 03.09.2019 r.)

Rozpoznanie

Guzy przysadki rozpoznaje się na podstawie obrazowania (MR z użyciem kontrastu gadolinowego pozwala na dokładne uwidocznienie mikrogruczolaków o średnicy ≥3 mm) i oceny wydzielania hormonów (testy czynnościowe). W każdym przypadku stwierdzenia guza okolicy siodła tureckiego w badaniach obrazowych, ocenia się czynność hormonalną przysadki. Jeżeli guz okolicy siodła tureckiego ujawniono przypadkowo w badaniu TK, należy wykonać MR (odróżnia gruczolaka przysadki od torbieli, zmian zapalnych, poudarowych czy dysontogenetycznych oraz umożliwia dokładną ocenę wielkości i usytuowania ujawnionej zmiany).

Źródło: Szczeklik 2018 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4>. – dostęp 03.09.2019 r.)

Leczenie

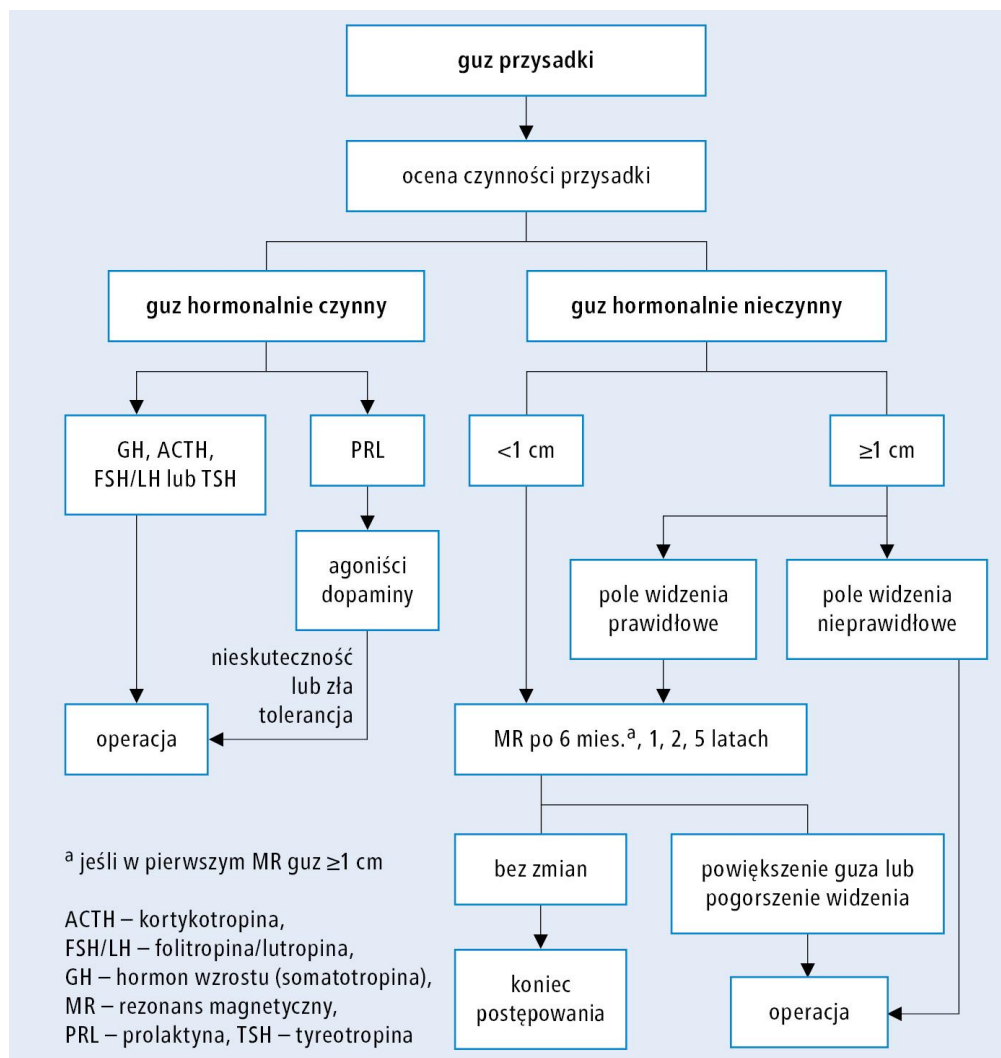
Leczenie chirurgiczne może być prowadzone wyłącznie w ośrodkach dysponujących wystarczającym doświadczeniem w operacjach z dostępem przez zatokę klinową, które stanowią metodę z wyboru. Alternatywnie można stosować wycięcie z dostępu przezczaszkowego oraz RTH. W przypadku gruczolaka wydzielającego

prolaktynę leczenie w niektórych przypadkach polega na stosowaniu agonistów dopaminy (bromokryptyna, pergolid), a pozostałe metody są zarezerwowane dla przypadków opornych.

Źródło: PTOK 2013a

Zbiorczy algorytm postępowania w guzach przysadki przedstawia poniższy diagram.

Tabela 2. Algorytm postępowania w guzach przysadki



Źródło: Szczeklik 2018 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4>. – dostęp 03.09.2019 r.)

Guz prolaktynowy wydzielający prolaktynę (PRL)

Definicja i etiopatogeneza

Najczęstszy gruczolak przysadki, wywodzący się z komórek laktotropowych, autonomicznie wydzielający prolaktynę (PRL), która uwalniana w nadmiarze prowadzi do hipogonadyzmu hiperprolaktynowego, objawiającego się u kobiet zespołem braku miesiączki i mlekotoku, a u mężczyzn zaburzeniami wzrodu; stężenie PRL jest znacznie zwiększone i nie wykazuje rytmu dobowego.

Patomechanizm rozwoju hipogonadyzmu: hiperprolaktynemia upośledza pulsacyjne wydzielanie z podwzgórza GnRH, a przez to – gonadotropin przysadkowych (LH i FSH). Hamuje także receptory gonadotropinowe w gonadach - zahamowanie dojrzewania pęcherzyka Graafa i czynności dokrewnej jajników (niedobór estradiolu i progesteronu u kobiet) oraz zahamowanie spermatogenezy i czynności dokrewnej jąder (brak testosteronu u mężczyzn). Bezpośrednie oddziaływanie zwiększonego stężenia PRL na gruczoły sutkowe -

mlekokot. Występująca u mężczyzn ginekomastia związana jest z hipogonadyzmem i zmniejszeniem stosunku stężeń testosteronu do estrogenów.

Źródło: Szczeklik 2018 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4.1>. – dostęp 03.09.2019 r.)

Epidemiologia

Najczęstszymi guzami przysadki mózgowej są gruczolaki wydzielające prolaktynę, których występowanie w ogólnej populacji sięga około 100/1 000 000 osób. Wśród chorych przed ukończeniem 50 lat wyraźnie dominują kobiety (10:1), potem zaś częstość występowania u obu płci się wyrównuje. U kobiet częstsze są mikrogruczolaki, a u mężczyzn makrogruczolaki.

Źródło: Ranee 2011

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy kliniczne zależą od wielkości guza (efekt masy), czasu oddziaływania i nasilenia hiperprolaktynemii prowadzącej do hipogonadyzmu. Stężenie PRL jest wprost proporcjonalne do wielkości guza. Mikrogruczolaki (microprolactinoma) zazwyczaj nie dają objawów neurologicznych, natomiast makrogruczolaki (macroprolactinoma) często przebiegają z zaburzeniami pola widzenia, bólem głowy, czasem z niedoczynnością przedniego płata przysadki. U obu płci hipogonadyzm wiąże się także z utratą gęstości mineralnej kości (zależy od czasu trwania i nasilenia hipogonadyzmu).

Źródło: Szczeklik 2018 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4.1>. – dostęp 03.09.2019 r.)

Guz wydzielający hormon wzrostu GH (akromegalia)

Definicja i etiopatogeneza

Akromegalia – powiększenie twarzoczaszki, rąk i stóp, rozrost tkanek miękkich, kości oraz narządów wewnętrznych w następstwie nadmiernego wydzielania hormonu wzrostu (GH) przez gruczolak przysadki wywodzący się z komórek somatotropowych, w okresie po zakończeniu wzrastania. Gigantyzm to nadmierny wzrost w efekcie działania nadmiaru GH u dzieci i młodzieży, u których nie doszło jeszcze do zrośnięcia nasad kości długich z trzonami.

Przyczyny: somatyczna mutacja punktowa podjednostki α białka Gs, prowadząca do objawów ciągłej aktywacji receptora somatoliberyny (GHRH) i powodująca wzmożoną proliferację komórek somatotropowych i niekontrolowane wydzielanie GH. Rzadko chorobę powoduje GHRH wydzielana ektopowo przez nowotwór neuroendokrynnny (rakowiaka) oskrzela, trzustki lub przewodu pokarmowego. Akromegalia może się kojarzyć z pierwotną nadczynnością przytarczyc i nowotworami neuroendokrynnymi trzustki w zespole MEN1. Występowanie łącznie z hiperprolaktynemią może być spowodowane guzem mieszanym wydzielającym GH i prolaktynę lub uciskiem szypuły przysadki przez guz somatotropinowy. Nadmierne wydzielanie GH prowadzi do zwiększonej syntezy somatomedyn w wątrobie i tkankach obwodowych, głównie IGF-1, która stymuluje podziały komórkowe w tkankach docelowych → rozrost tkanek miękkich i kości.

Źródło: Szczeklik 2018 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4.2>. – dostęp 03.09.2019 r.)

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

1. Objawy związane z ekspansją guza i uciskiem na skrzyżowanie nerwów wzrokowych (ubytki pola widzenia) pojawiają się po kilku latach trwania choroby.
2. Objawy ogólne: charakterystyczne zlewne poty, częsty ból głowy, przyrost masy ciała, obrzmienie tkanek miękkich, zmiana barwy głosu.
3. Zmiany wyglądu: powiększenie rąk, stóp, twarzoczaszki (nos, żuchwa, zatoki czołowe) i języka, pogrubienie rysów twarzy, nadmierne owłosienie (hypertrichosis).

4. Zmiany w układzie krążenia: nadciśnienie tętnicze, powiększenie serca (kardiomiopatia przerostowa) i niewydolność serca (duszność), zaburzenia rytmu serca; w długotrwałej chorobie – wady zastawkowe serca, choroba niedokrwienna serca, udar mózgu.
5. Zmiany w układzie oddechowym: obturacyjny bezdech senny; w długotrwałej chorobie – rozstrzenie oskrzeli, rozedma płuc.
6. Zaburzenia metaboliczne i hormonalne: nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca, hiperinsulinizm, hiperlipidemia, hiperkalciuria, wole proste lub guzkowe, nadczynność tarczycy, mlekotok, hipogonadyzm, objawy współistniejącej nadczynności przytarczyc lub guza trzustki pozwalające na rozpoznanie zespołu MEN1.
7. Zmiany w układzie pokarmowym: zaparcie (wydłużenie i poszerzenie jelita grubego), polipy i uchyłki jelita grubego (ból brzucha, krew w kale), rak jelita grubego (zwiększone ryzyko).
8. Zmiany w układzie moczowo-płciowym: zaburzenia miesiączkowania i niepłodność, mięśniaki macicy, obniżenie libido, zaburzenia wzrodu, łagodny rozrost stercza, kamica nerkowa (możliwość współistnienia akromegalii z nadczynnością przytarczyc w zespole MEN1).
9. Zmiany w układzie nerwowym: ból głowy, ograniczenie pola widzenia (przez makrogruczolaka uciskającego skrzyżowanie nerwów wzrokowych), parestezje, niedowłady (m. in. zespół cieśni nadgarstka), neuropatie.
10. Zmiany w układzie kostno-stawowym: ból i deformacje kości i stawów (zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze), zmniejszenie gęstości mineralnej kości (osteoporoza).
11. Objawy spowodowane rozwojem nowotworów złośliwych (rak jelita grubego, tarczycy, piersi, stercza).

Rokowanie

Rokowanie co do chirurgicznego wyleczenia akromegalii zależy od wielkości i lokalizacji guza przysadki oraz doświadczenia neurochirurga (skuteczność leczenia waha się od 80% w przypadku mikrogruczolaków do <50% w przypadku guzów o średnicy >1 cm). Skuteczne leczenie, tzn. utrzymujące stężenia GH <46 pmol/l (1,0 µg/l) oraz IGF-1 w normie dla płci i wieku, zmniejsza śmiertelność do poziomu populacji ogólnej. U osób z nieleczoną akromegalią śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego i chorób nowotworowych jest 2–4 razy większa niż w populacji ogólnej.

Źródło: Szczeklik 2018 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4.2>. – dostęp 03.09.2019 r.)

Guz wydzielający hormon kortykotropiny (ACTH)

Definicja i etiopatogeneza

Stan hiperkortyzolemii spowodowany wydzielaniem w nadmiarze kortykotropiny (ACTH) przez gruczolak przysadki, która powoduje przerost warstwy pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy oraz wzmożone wytwarzanie kortyzolu i w mniejszym stopniu androgenów, co prowadzi do rozwoju charakterystycznych objawów endogennego zespołu Cushinga. Jest najczęstszą postacią zespołu Cushinga.

Przyczyny: mikrogruczolak przysadki (~90%; w połowie przypadków o średnicy <5 mm), makrogruczolak przysadki (≥10 mm), rozrost komórek kortykotropowych (możliwy wpływ nadmiernego pobudzania przysadki przez CRH).

Źródło: Szczeklik 2018 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4.3>. – dostęp 03.09.2019 r.)

Epidemiologia

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 mikrogruczolakiem, dotyka mężczyzn trzy razy częściej niż kobiety i jest związana z objawami takimi jak: otyłość centralna, objawy neuropsychiatryczne, rozstęp, łatwe siwienie, ścieńczenie skóry, nadmierne owłosienie, osteopenia i bliższe miopatie.

Źródło: Szczeklik 2014, raport AOTMiT nr. OT.434.28.2016

Choroba Cushinga, tj. gruczolak przysadki mózgowej wydzielający ACTH, występuje u około 60-70% osób z zespołem Cushinga.

Źródło: Ranee 2011

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy są głównie związane z hiperkortyzolemią, a nie z obecnością guza śródsiodłowego, gdyż występujące zazwyczaj mikrogruczolaki przysadki są na tyle małe, że nie wywołują objawów neurologicznych. Często występują zaburzenia czynności gonad, gdyż hiperkortyzolemia hamuje wydzielanie gonadotropin, a hiperandrogenizm u kobiet przyczynia się do zaburzeń miesiączkowania, wzmożonego łojotoku, zmian trądzikowych i hirsutyzmu. Mężczyźni skarżą się na zaburzenia libido, zaburzenia wzdru i niepłodność. Zmniejszenie wydzielania TRH i TSH oraz hamowanie konwersji T4 do T3 nie prowadzi zwykle do rozwoju jawnej klinicznie hipotyreozy, ale utrzymując się długotrwale, może się przyczyniać do rozwoju hiperlipidemii i miażdżycy.

Źródło: Szczeklik 2018 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4.3> – dostęp 03.09.2019 r.)

Rokowanie

Połowa nieleczonych osób z chorobą Cushinga umiera z powodu powikłań hiperkortyzolemii w ciągu 5 lat trwania choroby. Rokowanie co do wyleczenia jest dobre – skuteczność leczenia operacyjnego w wiodących ośrodkach neurochirurgicznych przekracza 90%; na dalsze rokowanie wpływa stopień zaawansowania powikłań hiperkortyzolemii – wczesne rozpoznanie i skuteczne leczenie może spowodować ustąpienie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Z uwagi na ryzyko nawrotu choroby (~20%) należy wykonywać okresowo badania kontrolne.

Źródło: Szczeklik 2018 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4.3> – dostęp 03.09.2019 r.)

3.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	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
Kod ATC	Kod ATC: H01CB02 Grupa farmakoterapeutyczna: somatostatyna i jej analogi
Substancja czynna	oktreotyd
Wnioskowane wskazanie	makrogruczolak przysadki (ICD-10: D43.0)
Dawkowanie	1 ampułkostrzykawka (20 mg) co 4 tygodnie
Droga podania	Głębokie wstrzyknięcie domięśniowo
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz serotoniny i peptydów, uwalnianych przez wewnątrzwydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).</p> <p>U zwierząt oktreotyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, wykazując większą selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu.</p> <p>U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd hamuje:</p> <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 wewnątrzwydzielniczy układ GEP, oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę; • uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę

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

Źródło: ChPL Sandostatin LAR (dostęp 21.08.2019 r.), Zlecenie MZ.

3.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

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. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.05. 2014 r. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4597, 4596, 4595
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii. • Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, np. rakowiakami z cechami zespołu rakowiaka. • Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prąjelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne niezajdujące się w środkowej części prąjelita. • Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH: <ul style="list-style-type: none"> - gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i (lub) radioterapii; - u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie; - u pacjentów napromienianych, aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność.
Status leku sierociego	brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	brak

Źródło: : ChPL Sandostatin LAR (dostęp 21.08.2019 r.)

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych, jednakże do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku Sandostatin LAR we wskazaniu makrogruczolak przysadki (ICD-10: D43.0), dokonano przeszukiwania w następujących bazach:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.08.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. *Załączniki*.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do przeglądu.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
--	--------------------	----------------------

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci pediatryczni z makrogruczolakami przysadki (wydzielającym GH, PRL, ACTH)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Sandostatin Lar (oktreotyd) podawany domięśniowo w dawkach 20 mg	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
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), • serie przypadków 	-
Inne	Publ kacje dostępne w języku angielskim lub polskim, publ kacje dostępne w pełnym tekście	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia (m. in. abstrakty konferencyjne).

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. W ramach analizy dodatkowej włączono 1 badanie (Nozieres 2011) spełniające części kryteriów selekcji (do badania nie włączono pacjentów z guzem wydzielającym PRL, ACTH oraz zastosowano dawki 10-30 mg). Badanie Nozieres 2011 dotyczyło pacjentów pediatrycznych (wiek 5-17 lat) z gruczolakiem przysadki wydzielającym hormon wzrostu GH, leczonych oktreotydem lub lanreotydem.

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ograniczenia jakości badań:

- Badanie **Nozieres 2011** retrospektywne (opisy przypadków) są dowodami niskiej jakości;
- Nie odnaleziono dowodów na skuteczność oktreotydu w analizowanym wskazaniu u pacjentów pediatrycznych.

6.3. Wyniki skuteczności

Wyniki skuteczności – badanie retrospektywne (opisy przypadków) Nozieres 2011

Odnaleziono publikację Nozieres 2011, w której przedstawiono 7 opisów przypadków pacjentów pediatrycznych z gruczolakiem przysadki wydzielającym hormon wzrostu GH. We wszystkich opisanych przypadkach, początkową terapią były analogi somatostatyny (SMS) lub operacja przez zatokę klinową (ang. transsphenoidal surgery). Pacjenci otrzymywali oktreotyd (10-30 mg) lub lanreotyd (30-120 mg). Pacjenci także otrzymywali kabergolinę w dawce 0,5 mg (1-3 razy w tygodniu).

Spośród 7 opisanych przypadków, u 4 pacjentów zidentyfikowano mutację genetyczną, u 3 pacjentów postać sporadyczną. Przyspieszone tempo wzrostu zgłoszono jako pierwszy objaw kliniczny u czterech pacjentów. U 5 pacjentów zdiagnozowano makrogruczolaka, wśród których 3 pacjentów miało mutacje genetyczne, natomiast 1 pacjent miał postać sporadyczną. Wśród sześciu pacjentów leczonych analogami somatostatyny SMS, normalizację IGF-1 odnotowano jedynie u jednego pacjenta z makrogruczolakiem (ang. sporadic intrasellar macroadenoma). Wśród wszystkich pacjentów z zidentyfikowaną mutacją genetyczną konieczne było zastosowanie wielu terapii. Spośród 4 pacjentów z zidentyfikowaną mutacją genetyczną u których nie uzyskano normalizacji IGF-1, u 2 pacjentów zastosowano tylko jeden rodzaj terapii. Pod koniec leczenia, 4 pacjentów uzyskało normalny poziom IGF-1. Normalizacja poziomu IGF-1 wystąpiła u 2 z 3 pacjentów z postacią sporadyczną, którzy otrzymywali tylko 1 terapię oraz wśród 2 z 4 pacjentów z zidentyfikowaną mutacją genetyczną, którzy otrzymywali 2-3 rodzaje terapii. Kontroli choroby nie udało się uzyskać u 3 pacjentów.

7. Bezpieczeństwo stosowania

Badanie Nozieres 2011

W publikacji nie przedstawiono danych odnośnie bezpieczeństwa analizowanego leku.

7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Sandostatin LAR na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 6. 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 bóle głowy kamica żółciowa hiperglikemia reakcje w miejscu wstrzyknięcia
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 osłabienie 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

Źródło: : ChPL Sandostatin LAR (dostęp 21.08.2019 r.)

Opis wybranych działań niepożądanych:

Zaburzenia żołądka i jelit

W rzadkich przypadkach niepożądane objawy ze strony żołądka i jelit mogą przypominać ostrą niedrożność przewodu pokarmowego z postępującym rozdęciem brzucha, silnym bólem w nadbrzuszu, tkliwością brzucha i obroną mięśniową. Wiadomo, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony żołądka i jelit zmniejsza się z upływem czasu, w miarę kontynuowania leczenia.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Sandostatin LAR często zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból, pieczenie, zaczerwienienie, krwiak, krwotok, świąd lub obrzęk; jednak w większości przypadków zdarzenia te nie wymagały interwencji klinicznej.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Enzymy trzustkowe

Bardzo rzadko obserwowano ostre zapalenie trzustki, które występowało w pierwszych godzinach lub dniach po podaniu podskórnym produktu leczniczego Sandostatin i ustępowało po zaprzestaniu podawania leku. Ponadto, u pacjentów leczonych długotrwale produktem Sandostatin podawanym podskórnie obserwowano zapalenie trzustki wywołane kamicą żółciową.

Zaburzenia serca

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

Tabela 7. 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 oktreotydem, o ile jest to konieczne.</p> <p>U pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu oktreotydem należy kontrolować czynność tarczycy.</p> <p>U pacjentów leczonych oktreotydem należy kontrolować czynność wątroby.</p>
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 długotrwale 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. Powstałe kamienie żółciowe zwykle nie wywoływały objawów klinicznych; kamicę 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 przeciw cukrzycowego.</p> <p>U pacjentów z insulinoma oktreotydy 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>Oktreotydy może u niektórych pacjentów zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów.</p> <p>U niektórych pacjentów przyjmujących oktreotydy 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>

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: biegunka, bóle brzucha, nudności, wzdęcia, bóle głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Innymi, często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: 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, osłabienie, zwiększenie aktywności aminotranferaz, świąd, wysypka, łysienie, duszność, bradykardia.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Sandostatin LAR. Lek został dopuszczony do obrotu w procedurze narodowej.

Wskazanie rejestracyjne Sandostatin LAR obejmuje: „leczenie pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii”, natomiast wskazanie z wniosku o RDTL dotyczy populacji pediatrycznej z makrogruczolakiem przysadki (wydzielającym GH, PRL, ACTH), czyli wskazanie rejestracyjne obejmuje gruczolaki przysadki ale tylko wydzielające GH u pacjentów dorosłych, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii.

Pismem z dnia 04.05.2016 r., znak PLA.4600.275.2016.1.ISU, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji otrzymała z Ministerstwa Zdrowia zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowanie ze środków publicznych w katalogu chemioterapii leku Sandostatin Lar 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 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.

W powyższej sprawie Rada Przejrzystości (Opinia nr 295/2016 z dnia 26 września 2016) uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oktreotyd w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: przysadka (nowotworów o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczolów wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma (w przypadkach innych niż określone w ChPL) oraz kortykotropinoma (ICD:D44.3).

Opinia Rady Przejrzystości pokrywa się częściowo z wskazaniem z wniosku o RDTL, dotyczy gruczolaków przysadki typu kortykotropinoma (wydzielających ACTH), dodatkowo należy podkreślić, że w opracowaniu nr.: OT.434.28.2016, na podstawie którego Rada wydała opinię, definiując populację docelową w kryteriach włączenia do przeglądu nie zawężano populacji do pacjentów dorosłych ani nie wykluczano populacji pediatrycznej.

9. Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnej technologii mającej wskazanie rejestracyjne do zastosowania w makrogruczolaku przysadki (wydzielający GH, PRL, ACTH) u pacjentów pediatrycznych.

W poniższej tabeli przedstawiono dane kosztowe dla technologii wnioskowanej.

Tabela 8. Dane kosztowe dla technologii wnioskowanej

Dane kosztowe	octreotide***	octreotide**
Cena opakowania leku (PLN)*	██████	2812,32
Koszt miesięcznej terapii	██████	2812,32
Koszt 3 miesięcznej terapii	██████	8436,96
Koszt rocznej terapii	██████	33 747,84

*Opakowanie Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg (1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml);

** Cena na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 2019-08-30; C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym;

*** Cena na podstawie wniosku RDTL;

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

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Sandostatin LAR we wnioskowanym wskazaniu.

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację rekomendacji klinicznych, w oparciu o wcześniejsze raporty Agencji, tj. OT.434.28.2016. W tabeli poniżej opisano interwencje zalecane w wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z gruczolakiem przysadki wydzielającymi hormon kortykotropiny (ACTH), hormon wzrostu GH (akromegalia), prolaktynę (PRL).

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Autor/organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013a (Polska)	W chorobie Cushinga spowodowanej gruczolakiem przysadki (ACTH) 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 (pasireotyd).
PTOK 2013b (Polska)	<p>Leczenie farmakologiczne</p> <p>Farmakoterapia jest postępowaniem pierwszej linii w przypadku gruczolaków wydzielających prolaktynę. Udowodnioną skuteczność w zakresie redukcji objętości guza i normalizacji stężenia prolaktyny mają leki z grupy agonistów dopaminy (np. bromokryptyna, chinagolid lub kabergolina), które są również stosowane wspomagająco w przypadku gruczolaków wydzielających hormon wzrostu w akromegalii. W przypadku nieskuteczności leczenia chirurgicznego akromegalii (gruczolaki wydzielające hormon wzrostu) stosuje się analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd), a lekiem drugiej linii jest antagonistą hormonu wzrostu (pegwisomant). W chorobie Cushinga 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 (pasireotyd).</p> <p>Leczenie chirurgiczne</p> <p>Zasadniczym leczeniem w gruczolakach powodujących chorobę Cushinga, akromegalię jest ich wycięcie. Gruczolaki wydzielające prolaktynę są leczone chirurgicznie w przypadkach nietolerancji lub nieskuteczności farmakoterapii.</p> <p>Radioterapia</p> <p>Wskazania do RTH obejmują: niedoszczętne usunięcie naciekających makrogruczolaków, przetrwałe nadmierne wydzielanie hormonów po operacji hormonalnie czynnych mikrogruczolaków, nawroty i mikrogruczolaki nieoperacyjne z przyczyn medycznych.</p>
IRSA 2004 (międzynarodowe)	<p>Wytyczne podają, że większość gruczolaków przysadki występuje u dorosłych, ale mogą również występować u nastolatków i osób starszych. Akromegalia jest zwykle diagnozowana w czwartej i piątej dekadzie życia.</p> <p>W przypadku gruczolaków prolaktynowych stosuje się analogi dopaminy – bromokryptynę, jako I linię leczenia, wycięcie guza jako II linię leczenia, radioterapię jako III linię leczenia.</p> <p>W przypadku gruczolaków wydzielających hormon wzrostu w akromegalii, stosuje się wycięcie guza jako I linię leczenia, radioterapię jako II linię leczenia, analogi somatostatyny (oktreotyd) jako III linię leczenia i antagonistę hormonu wzrostu (pegwisomant) jako IV linię leczenia.</p> <p>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 adrenalectomię jako IV linię leczenia.</p>
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 adrenalectomia 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 szcztątkową lub nawracającym aktywnym guzem.</p>

Autor/organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Farmakoterapię rozważa się jako uzupełnienie mikrochirurgii przezklinowej, gdy choroba jest szczątkowa i w przypadkach, w których oczekuje się na efekty radioterapii. Stosuje się inhibitory steroidogenezy (mitotan, metyrapon, ketokonazol i aminoglutetimid).</p> <p>Opcją terapeutyczną znajdującą się w fazie badań jest radiochirurgia stereotaktyczna.</p> <p>Standardowymi opcjami leczenia guzów przysadki wydzielających GH są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • operacja (zazwyczaj przez zatokę klinową), • analogi dopaminy - bromokryptyna. • analogi somatostatyny - oktreotyd • chirurgia i radioterapia pooperacyjna <p>Leczenie pacjentów z akromegalią obejmuje leczenie chirurgiczne, radioterapię i terapie medyczne. Leczenie zależy od wielkości i rozmiaru guza oraz konieczności szybkiego zaprzestania czynności hormonów, które mogą powodować poważne następstwa kliniczne (tj. nadciśnienie i kardiomiopatię).</p> <p>Standardowymi opcjami leczenia guzów przysadki wydzielających PRL są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • agoniści dopaminy - kabergolina i bromokryptyna • operacja (II linia leczenia) • radioterapia (sporadycznie) <p>Leczenie zależy od wielkości guza i objawów wynikających z nadmiernej produkcji hormonów. U wielu pacjentów kabergolina ma bardziej zadowalający profil działań niepożądanych niż bromokryptyna. W leczeniu pacjentów opornych na bromokryptynę lub którzy nie tolerują bromokryptyny, może być skuteczne leczenie kabergoliną.</p> <p>Operacja jest zwykle zarezerwowana dla tych pacjentów, którzy nie tolerują agonistów dopaminy, którzy podczas leczenia cierpią na apopleksję przysadki lub którzy nie reagują na leczenie medyczne. Czasami guzy mogą ostatecznie wymagać zastosowania radioterapii.</p>

Wybór technologii alternatywnej

Ze względu na rzadkość występowania makrogruczolaków przysadki w populacji pediatrycznej oraz konieczność stosowania trudno dostępnych i wysoko specjalistycznych metod diagnostycznych, leczenie nowotworów przysadki powinno odbywać się w wybranych ośrodkach specjalistycznych.

Opisywane w wytycznych klinicznych schematy postępowania uzależnione są od rodzaju syntetyzowanych przez gruczolaka hormonów. Gruczolak przysadki może wydzielać każdy hormon przysadki (somatotropina, prolaktyna, kortykotropina, tyreotropina, folitropina, lutropina) lub nie wykazywać czynności hormonalnej.

W leczeniu guzów przysadki wydzielających hormon kortykotropiny ACTH oraz hormon wzrostu GH, zaleca się wykonanie operacji. Gruczolaki wydzielające prolaktynę są leczone chirurgicznie w przypadkach nietolerancji lub nieskuteczności farmakoterapii.

W przypadku gruczolaków prolaktynowych PRL stosuje się leki z grupy agonistów dopaminy (np. bromokryptyna, chinagolid lub kabergolina). Opcjami leczenia gruczolaków wydzielających hormon wzrostu GH są leki z grupy agonistów dopaminy (np. bromokryptyna, chinagolid lub kabergolina), analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) oraz jako druga linia leczenia antagoniści hormonu wzrostu (pegwisomant). W przypadku wystąpienia gruczolaka przysadki wydzielającego ACTH farmakoterapia jest stosowana w ramach postępowania przygotowującego do resekcji lub wspomagająco. W przypadku nieskuteczności postępowania chirurgicznego stosuje się inhibitory steroidogenezy (mitotan, metyrapon, ketokonazol i aminoglutetimid) lub analog somatostatyny (pasireotyd) oraz adrenalektomię jako ostatnią linię leczenia.

Proponowane w wytycznych wyżej wymienione opcje terapeutyczne dla guzów wydzielających PRL, ACTH i GH są zbieżne, jednak co należy podkreślić w zależności od wydzielanego hormonu są one rekomendowane do zastosowania na różnych etapach leczenia.

Biorąc pod uwagę informacje przekazane w zleceniu MZ, dotyczące stanu klinicznego pacjenta (przede wszystkim wydzielanie przez guza trzech hormonów przysadki GH, ACTH, PRL) w procesie wyboru technologii alternatywnej należałoby uwzględnić zalecenia dotyczące trzech różnych guzów przysadki.

W procesie dopuszczenia do obrotu (procedura centralna lub narodowa) żadna z rekomendowanych substancji czynnych nie uzyskała wskazania do zastosowania w makrogruczolakach przysadki (wydzielających PRL, ACTH, GH) w populacji pediatrycznej. Zastosowanie leków z grupy agonistów dopaminy, antagonistów hormonu wzrostu, inhibitorów steroidogenezy i analogów somatostatyny we wnioskowanym wskazaniu wiązałyby się z użyciem leku off-label. Analogi somatostatyny (lanreotyd, pasireotyd) posiadają wskazania odpowiednio do leczenia akromegalii lub choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Natomiast antagonistą hormonu wzrostu (pegwisomant) powinien być stosowany u pacjentów z akromegalią, u których leczenie operacyjne, radioterapia i leczenie analogami somatostatyny było niewystarczające. Leki z grupy agonistów dopaminy zostały zarejestrowane w gruczolakach przysadki typu prolaktynoma. Inhibitory steroidogenezy posiadają bardzo zróżnicowane wskazania: rak kory nadnerczy, niewydolności kory nadnerczy, choroba Cushinga czy leczenie przeciwwgrzybicze.

W prawie każdej charakterystyce produktu leczniczego istniał zapis, że nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania danego preparatu u dzieci.

W związku z powyższym nie było możliwości jednoznacznie wskazać technologii alternatywnej.

12. Opinie ekspertów

Wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, nie otrzymano odpowiedzi.

13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Nozieres 2011** Nozieres C. et al. Sporadic and genetic forms of paediatric somatotropinoma: a retrospective analysis of seven cases and a review of the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011, 6:67

Rekomendacje kliniczne

- NCI 2016** https://www.cancer.gov/types/pituitary/hp/pituitary-treatment-pdq#link/298_toc [data dostępu: 28.08.2016]
- 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** Fijuth 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.
- IRSA 2004** Radiosurgery Practice Guideline. Stereotactic Radiosurgery for Patients with pituitary adenomas. Practice Guideline Report #3-04.

Pozostałe publikacje

- Ranee 2011** Ranee R. Rozpoznawanie i leczenie gruczolaków przysadki mózgowej. *Current Opinion in Oncology* 2011, 23: 53-60.
- ChPL Sandostatin LAR** Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin LAR
- AOTMiT OT.434.28.2016** Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: Sandostatin Lar (oktreotyd) we wskazaniu: przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczolaków wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma oraz kortykotropinoma (ICD-10: D44.3)
- Obwieszczenie MZ z dnia 2019-08-27** Wykaz leków refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-09-01
- ChPL** Dla produktów zawierających ketokonazol, lanreotyd, kabergolin, metyrapon, chinagolid, mitotan, bromokryptyna, pegwisomant, pasyreotyd

Strony internetowe

- Szczeklik 2018 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4.1> . – dostęp 03.09.2019 r.)
- Szczeklik 2018 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4.2> . – dostęp 03.09.2019 r.)
- Szczeklik 2018 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4.3> . – dostęp 03.09.2019 r.)
- Szczeklik 2018 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4> . – dostęp 03.09.2019 r.)

14. Załączniki

1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 22.08.2019 r.)

#15	Search (((octreotide[Title/Abstract] OR octreotide[MeSH Terms]) OR sandostatin lar[Title/Abstract]) AND (((macroadenoma[Title/Abstract] AND pituitary[Title/Abstract]) AND (((ACTH[Title/Abstract] OR corticotropin[Title/Abstract] OR GH[Title/Abstract] OR somatropin[Title/Abstract] OR PRL[Title/Abstract] OR prolactin[Title/Abstract])))	70
#14	Search (((macroadenoma[Title/Abstract] AND pituitary[Title/Abstract]) AND (((ACTH[Title/Abstract] OR corticotropin[Title/Abstract] OR GH[Title/Abstract] OR somatropin[Title/Abstract] OR PRL[Title/Abstract] OR prolactin[Title/Abstract])))	585
#13	Search (macroadenoma[Title/Abstract] AND pituitary[Title/Abstract])	1451
#12	Search (((ACTH[Title/Abstract] OR corticotropin[Title/Abstract] OR GH[Title/Abstract] OR somatropin[Title/Abstract] OR PRL[Title/Abstract] OR prolactin[Title/Abstract])	127697
#11	Search prolactin[Title/Abstract]	41724
#10	Search PRL[Title/Abstract]	16367
#9	Search somatropin[Title/Abstract]	245
#8	Search GH[Title/Abstract]	38297
#7	Search corticotropin[Title/Abstract]	17888
#6	Search ACTH[Title/Abstract]	40123
#5	Search pituitary[Title/Abstract]	129669
#4	Search ((octreotide[Title/Abstract] OR octreotide[MeSH Terms]) OR sandostatin lar[Title/Abstract])	10189
#3	Search sandostatin lar[Title/Abstract]	117
#2	Search octreotide[MeSH Terms]	7406
#1	Search octreotide[Title/Abstract]	7615

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 22.08.2019 r.)

1	octreotide.ti,ab,kw.	11668
2	octreotide/	21224
3	sandostatin lar.ti,ab,kw.	216
4	1 or 2 or 3	23034
5	pituitary.ti,ab,kw.	106917
6	macroadenoma.ab,kw,ti	2402
7	ACTH.ti,ab,kw.	28423
8	corticotropin.ab,kw,ti.	14385
9	GH.ab,kw,ti.	42661
10	somatropin.ab,kw,ti.	418
11	PRL.ab,kw,ti.	14090
12	prolactin.ab,kw,ti.	32282
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	109866
14	5 and 6	2206
15	13 and 14	980
16	4 and 15	168

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 22.08.2019 r.)

1	octreotide	1524
2	MeSH descriptor: [octreotide] explode all trees	653
3	sandostatin lar	67
4	#1 or #2 or #3	1534
5	pituitary	4812
6	macroadenoma	38
7	#5 or #6	4815
8	ACTH	2297
9	corticotropin	1169
10	GH	8961
11	somatropin	174
13	PRL	1011
14	prolactin	3982
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	15091
16	7 and 14	1954
17	4 and 15	83

2. Diagram selekcji badań

