



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sandostatin Lar (oktreotyd)
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 leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.37.2019

Data ukończenia: 06.11.2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma oraz kortykotropinoma (ICD-10: D44.3) ..	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	7
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	7
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	7
4. Źródła	8
5. Załączniki	9
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	9
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	10

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.28.2016, na podstawie którego została wydana pozytywna Opinia Rady Przejrzystości nr 295/2016 z dnia 26.09.2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oktreotyd we wskazaniach innych niż określone 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).

Źródło: SRP 295/2016, raport OT.434.28.2016

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

Ze względu na przeprowadzenie aktualizacji poprzedniego raportu Agencji nr OT.434.28.2016, w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono w dniu 11.10.2019 r. wyszukiwanie wytycznych klinicznych w celu odnalezienia aktualnych publikacji dotyczących leczenia nowotworu przysadki – guzów typu tyreotropinoma i kortykotropinoma.

Przeszukano następujące źródła:

- Australian Clinical Practice Guidelines (<https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal>),
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>),
- GIN (<https://www.g-i-n.net/>),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>),
- The National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>),
- Trip DataBase (<http://www.tripdatabase.com>),
- Medycyna Praktyczna
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE)
- European Society of Endocrinology (ESE)
- European NeuroEndocrine Association (ENEA)
- European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)
- Endocrine Society (ES)
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)
- American College of Endocrinology (ACE)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dodatkowo jedną rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia nowotworu przysadki – guzów typu tyreotropinoma i kortykotropinoma.

Tabela 1. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
ESE 2018	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki, leczenia oraz obserwacji agresywnego guza przysadki.</p> <p>Jako opcje terapeutyczne wytyczne wymieniają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • operację: operację powinien przeprowadzić neurochirurg z dużym doświadczeniem w chirurgii przysadki mózgowej (++ 00, zalecenie mocne). Rozważenie z neurochirurgiem powtórnej operacji przed rozważeniem innych opcji leczenia (++ 00, zalecenie mocne). • radioterapię: u pacjentów z klinicznie istotnym wzrostem guza pomimo przeprowadzonej operacji guza lub u pacjentów po operacji i standardowym leczeniu guza (++ 00, zalecenie mocne). Radioterapię uzupełniającą należy rozważyć w przypadku klinicznie istotnej inwazyjnej postaci guza (wskaźnik Ki-67, indeks mitotyczny, immunodetekcja białka p53) (+000, zalecenie słabe). Należy ją dostarczać biorąc pod uwagę rozmiar i lokalizację guza, a także wcześniejszą radioterapię i jej dawkę. • standardowe leczenie farmakologiczne: z maksymalnie tolerowaną dawką w celu kontroli wzrostu guza (zgodnie z aktualnymi wytycznym). W przypadku guza typu kortykotropinoma (choroba Cushinga) wytyczne wymieniają pasyreotydy. Jako opcje terapeutyczną guza typu tyreotropinoma wytyczne podają analogii somatostatyny. (zalecenie mocne) <p>Temozolomid zalecany jest w monoterapii jako chemioterapia pierwszego rzutu w przypadku agresywnych guzów przysadki (++ 00). Ocenę odpowiedzi na leczenie należy wykonać po 3 cyklach. W przypadku wykazania progresji leczenie temozolomidem należy przewodzić (++00, zalecenie mocne)</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Sila rekomendacji i poziom dowodów:</u> Zalecenia są sformułowane jako rekomendacja (mocne zalecenie) i sugestia (słabe zalecenie). Przeprowadzono formalne syntezy dowodów i oceniono je tylko pod kątem zaleceń odnoszących się do początkowo postawionych hipotez. Należy podkreślić, że nie ma bezpośredniego przełożenia z (jakości) dowodów na moc zalecenia. Ponadto mogą wystąpić sytuacje, w których zalecenie jest mocne, nawet jeśli jakość dowodów jest niska.</p> <p>Jakość dowodów leżących u podstaw zaleceń jest sklasyfikowana jako bardzo niska (+000), niska (++ 00), umiarkowana (+++ 0) i wysoka (++++).</p> <p><u>Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</u></p> <p><u>Źródło finansowania: Europejskie Towarzystwo Endokrynologiczne</u></p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma oraz kortykotropinoma (ICD-10: D44.3)

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania oktreotydy w ocenianym wskazaniu pozarejestryjnym. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.10.2019 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.28.2016. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 5.2.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z guzami przysadki typu tyreotropinoma lub kortykotropinoma

Interwencja: oktreotydy podawany domięśniowo

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania oktreotydy w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: 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, pełne teksty publikacji. Wykluczano doniesienia konferencyjne i rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oktreotydu w omawianym wskazaniu. W wyniku wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli jedynie dowody niższej jakości, niż przedstawione w raporcie OT.434.28.2016.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Nie odnaleziono dowodów naukowych w przedmiotowym zakresie

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dowodów naukowych w przedmiotowym zakresie.

Szczegółowe zapisy dotyczące bezpieczeństwa innych produktów leczniczych zawierających sorafenib, refundowanych w Polsce – patrz ich Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Profil bezpieczeństwa lakozamidu na podstawie ChPL

Dokonano aktualizacji informacji zawartych w ChPL Sandostatin Lar i Sandostatin. Zgodnie z aktualizacją z 2018 r. w punkcie dotyczącym działań niepożądanych dodano informacje dotyczącą zgłaszanych reakcji alergicznych i nadwrażliwości po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Reakcje te dotyczyły głównie skóry, rzadziej ust i dróg oddechowych. Odnotowano pojedyncze przypadki wstrząsu anafilaktycznego.

Dodano również informacje dotyczącą występowania bradykardii jako częstego działania niepożądanego występującego podczas leczenia analogami somatostatyn. Jak również informacje o występowaniu małopłytkowości zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby otrzymujących produkt leczniczy Sandostatin dożylnie oraz u pacjentów otrzymujących Sandostatin LAR. Podkreślono, iż jest ona odwracalna i ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA

W dniu 16.10.2019 r. przeszukano strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia komunikatów dot. bezpieczeństwa. Komunikatów dot. bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Sandostatin Lar nie odnaleziono.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

ESE 2018 Raverot G. et al.: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas, European Society of Endocrinology, 2018, <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0796>

Pozostałe publikacje

OT.4321.28.2016 Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną oktreotyd we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

ChPL oktreotyd Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin Lar (oktreotyd octanu) https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sandostatin-article-30-referral-annex-iii_en.pdf (data dostępu: 14.10.2019 r.)

SRP 295/2016 Opinia Rady Przejrzystości nr 295/2016 z dnia 26 września 2016 r. w sprawie objęcia refundacją leku Sandostatin Lar (oktreotyd), w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL

Errata do opracowania OT.434.28.2016 Errata do opracowania Agencji na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną oktreotyd we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30.08.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1026.0, analogi somatostatyny							
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2ml	05909990459711	2160,00	2268,00	2268,00	bezpłatny	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 20mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2m	05909990459612	2678,40	2812,32	2812,32	bezpłatny	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 30mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2ml	05909990459513	4017,60	4218,48	4218,48	bezpłatny	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 14.10.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#28	Search (((((octreotide[Title/Abstract] OR Octreotide[MeSH Terms]) OR "sandostatin lar"[Title/Abstract])) AND (((pituitary[Title/Abstract] AND (((((tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR adenoma*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR carcinoma[MeSH Terms] OR cancer[Title/Abstract])) AND (((((((TSH[Title/Abstract] OR ACTH[Title/Abstract] OR "thyroid-stimulating hormone"[Title/Abstract] OR "thyroid\$stimulating hormone"[Title/Abstract] OR "adrenocorticotrophic hormone"[Title/Abstract] OR "adrenocorticotrophic hormone"[Title/Abstract] OR "adrenocorticotrophic hormone"[MeSH Terms] OR corticotropin[Title/Abstract] OR thyrotropin[Title/Abstract] OR thyrotropin[MeSH Terms]))))))))))	<u>283</u>
#27	Search (((pituitary[Title/Abstract] AND (((((tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR adenoma*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR carcinoma[MeSH Terms] OR cancer[Title/Abstract])) AND (((((((TSH[Title/Abstract] OR ACTH[Title/Abstract] OR "thyroid-stimulating hormone"[Title/Abstract] OR "thyroid\$stimulating hormone"[Title/Abstract] OR "adrenocorticotrophic hormone"[Title/Abstract] OR "adrenocorticotrophic hormone"[Title/Abstract] OR "adrenocorticotrophic hormone"[MeSH Terms] OR corticotropin[Title/Abstract] OR thyrotropin[Title/Abstract] OR thyrotropin[MeSH Terms]))))))))))	<u>5662</u>
#26	Search (((((((TSH[Title/Abstract] OR ACTH[Title/Abstract] OR "thyroid-stimulating hormone"[Title/Abstract] OR "thyroid\$stimulating hormone"[Title/Abstract] OR "adrenocorticotrophic hormone"[Title/Abstract] OR "adrenocorticotrophic hormone"[MeSH Terms] OR corticotropin[Title/Abstract] OR thyrotropin[Title/Abstract] OR thyrotropin[MeSH Terms]	<u>120778</u>
#25	Search thyrotropin[MeSH Terms]	<u>31234</u>
#24	Search thyrotropin[Title/Abstract]	<u>17408</u>
#23	Search corticotropin[Title/Abstract]	<u>17931</u>
#22	Search "adrenocorticotrophic hormone"[MeSH Terms]	<u>49359</u>
#21	Search "adrenocorticotrophic hormone"[Title/Abstract]	<u>8329</u>
#20	Search "adrenocorticotrophic hormone"[Title/Abstract]	<u>41</u>
#19	Search "thyroid\$stimulating hormone"[Title/Abstract]	<u>12422</u>
#18	Search "thyroid-stimulating hormone"[Title/Abstract]	<u>12422</u>
#17	Search ACTH[Title/Abstract]	<u>40208</u>
#16	Search TSH[Title/Abstract]	<u>30395</u>
#13	Search (pituitary[Title/Abstract] AND (((((tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR adenoma*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR carcinoma[MeSH Terms] OR cancer[Title/Abstract]))	<u>26717</u>
#12	Search (((((tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR adenoma*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR carcinoma[MeSH Terms] OR cancer[Title/Abstract]	<u>2814385</u>
#11	Search cancer[Title/Abstract]	<u>1618727</u>
#10	Search carcinoma[MeSH Terms]	<u>623807</u>
#9	Search carcinoma*[Title/Abstract]	<u>641280</u>
#8	Search adenoma*[Title/Abstract]	<u>82982</u>
#7	Search tumour[Title/Abstract]	<u>204343</u>
#6	Search tumor[Title/Abstract]	<u>1100023</u>
#5	Search pituitary[Title/Abstract]	<u>130150</u>
#4	Search ((octreotide[Title/Abstract] OR Octreotide[MeSH Terms]) OR "sandostatin lar"[Title/Abstract]	<u>10223</u>
#3	Search "sandostatin lar"[Title/Abstract]	<u>117</u>
#2	Search Octreotide[MeSH Terms]	<u>7424</u>
#1	Search octreotide[Title/Abstract]	<u>7640</u>

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 14.10.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	octreotide.ab,kw,ti.	11763
2	octreotide.af.	23577
3	sandostatin lar.ab,kw,ti.	221
4	(octreotide or octreotide or sandostatin lar).ab,kw,ti.	11840
5	pituitary.ab,kw,ti.	107877
6	"tumor* ".ab,kw,ti.	1709661
7	"tumour* ".ab,kw,ti.	325567
8	"adenoma* ".ab,kw,ti.	96846
9	"carcinoma* ".ab,kw,ti.	758493
10	carcinoma.af.	972468
11	("tumor* " or "tumour* " or "adenoma* " or "carcinoma* " or carcinoma).ab,kw,ti.	2382611
12	(pituitary or ("tumor* " or "tumour* " or "adenoma* " or "carcinoma* " or carcinoma)).ab,kw,ti.	2461508
13	TSH.ab,kw,ti.	37407
14	ACTH.ab,kw,ti.	28623
15	thyroid-stimulating hormone.ab,kw,ti.	14203
16	adrenocorticotrophic hormone.ab,kw,ti.	8078
17	corticotropin.ab,kw,ti.	14474
18	thyrotropin.ab,kw,ti.	13240
19	thyrotropin.af.	61067
20	corticotropin.af.	57432
21	(TSH or ACTH or thyroid-stimulating hormone or adrenocorticotrophic hormone or corticotropin or thyrotropin or thyrotropin or corticotropin).ab,kw,ti.	87876
22	((pituitary or ("tumor* " or "tumour* " or "adenoma* " or "carcinoma* " or carcinoma)) and (TSH or ACTH or thyroid-stimulating hormone or adrenocorticotrophic hormone or corticotropin or thyrotropin or thyrotropin or corticotropin)).ab,kw,ti.	30853
23	((octreotide or octreotide or sandostatin lar) and ((pituitary or ("tumor* " or "tumour* " or "adenoma* " or "carcinoma* " or carcinoma)) and (TSH or ACTH or thyroid-stimulating hormone or adrenocorticotrophic hormone or corticotropin or thyrotropin or thyrotropin or corticotropin))).ab,kw,ti.	589

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 14.10.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	octreotide):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1506
#2	MeSH descriptor: [Octreotide] explode all trees	658
#3	sandostatin lar	68
#4	#1 OR #2 OR #3	1516
#5	pituitary	4840
#6	tumor*	65701
#7	tumour*	13028
#8	adenoma*	3813
#9	carcinoma*	40588
#10	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	12428
#11	6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	101505
#12	#5 AND #11	622
#13	TSH	2292
#14	ACTH	2308
#15	thyroid-stimulating hormone	871
#16	adenocorticotropic hormone	4
#17	adrenocorticotropic hormone	1764
#18	corticotropin	1179
#19	thyrotropin	1953
#20	MeSH descriptor: [Adrenocorticotropic Hormone] explode all trees	1417
#21	MeSH descriptor: [Thyrotropin] explode all trees	837
#22	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	6359
#23	#12 AND #22	136
#24	#4 AND #23	7