

**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 ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego**

**1. Errata w zakresie rozdziału 2.2.1. Interwencja oceniana – Tabela 1 str. 7 (zmiany treści ChPL wyróżniono czerwoną czcionką)**

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

Zakres	Jest	Powinno być
<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka</b>	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	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
<b>Substancja czynna</b>	oktreotyd	oktreotyd
<b>Droga podania</b>	Głębokie wstrzyknięcie w mięsień pośladowy	Głębokie wstrzyknięcie w mięsień pośladowy
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	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	Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na terenie Polski w ramach procedury narodowej. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: <b>24.11.1999</b> <b>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.05.2014</b> Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4597, 4596, 4595
<b>Kod ATC</b>	Kod ATC: H01CB02 Grupa farmakoterapeutyczna: hormony hamujące wzrost	Kod ATC: H01CB02 Grupa farmakoterapeutyczna: <b>Somatostatyna i jej analogi</b>
<b>Mechanizm działania</b>	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 wewnętrzny układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP). U zwierząt oktreotyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, wykazując większą selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu. U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd hamuje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią wywołaną przez podanie insuliny;</li> <li>• poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów, wytwarzanych przez wewnętrzny układ GEP, oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę;</li> <li>• uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).</li> </ul> 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).	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 wewnętrzny układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP). U zwierząt oktreotyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, wykazując większą selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu. U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd hamuje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią wywołaną przez podanie insuliny;</li> <li>• poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów, wytwarzanych przez wewnętrzny układ GEP, oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę;</li> <li>• uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).</li> </ul> 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).

<p><b>Zarejestrowane wskazania</b></p>	<p>Leczenie pacjentów z akromegalią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• których stan jest zadowalająco kontrolowany leczeniem produktem Sandostatin podawanym podskórnie,</li> <li>• u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia jest niewskazana lub nieskuteczna, lub będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii.</li> </ul> <p>Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowalająco reagują na leczenie produktem Sandostatin podawanym podskórnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rakowiak z objawami zespołu rakowiaka,</li> <li>• VIPoma,</li> <li>• glukagonoma,</li> <li>• gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona),</li> <li>• insulinoma, w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym,</li> <li>• GRFoma.</li> </ul> <p>Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym.</p>	<p>Leczenie pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii.</p> <p>Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, np. rakowiakami z cechami zespołu rakowiaka.</p> <p>Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne niezajdujące się w środkowej części prajelita.</p> <p>Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i (lub) radioterapii;</li> <li>• u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie;</li> <li>• u pacjentów napromienianych, aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność.</li> </ul>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Znana nadwrażliwość na oktreotyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>

**2. Errata w zakresie dodania w rozdziale 6.1. Analiza kliniczna po kończącym się na stronie 30 podrozdziale *Dodatkowe informacje na podstawie wytycznych klinicznych dotyczących ocenianej i alternatywnej interwencji rozdziału***

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego:

Zgodnie z najnowszymi charakterystykami produktów leczniczych zawierających substancję czynną *octreotidum*, zarówno produkty lecznicze Sandostatin jak i Sandostatin LAR zostały dopuszczone na terenie Rzeczypospolitej Polskiej do stosowania w leczeniu gruczolaków przysadki wydzielających TSH w tym samym zakresie, tj.:

- 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.

W odniesieniu do właściwości farmakologicznych leku Sandostatin LAR w zakresie leczenia gruczolaków przysadki wydzielających TSH, zgodnie z punktem 5. aktualnej na wrzesień 2015 roku ChPL, wykazano, że podawanie ww. produktu leczniczego, w dawce jedno wstrzyknięcie domięśniowe co 4 tygodnie, obniża podwyższone stężenia hormonów tarczycy, normalizuje stężenie TSH oraz powoduje poprawę klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów nadczynności tarczycy u pacjentów z gruczolakami wydzielającymi TSH. Wpływ leczenia produktem Sandostatin LAR osiągnął znamienność statystyczną po 28 dniach w porównaniu ze stanem początkowym, a korzyści z leczenia utrzymywały się przez okres do 6 miesięcy. W ChPL brak jest dodatkowych danych dotyczących badania/dowodu, na podstawie którego rozszerzono wskazanie rejestracyjne o leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH

Z punktu 5. ChPL Sandostatin wynika, że rozszerzenia wskazania rejestracyjnego o leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH dokonano w oparciu na wpływie leczenia tym produktem leczniczym wykazanym w prospektywnej obserwacji u 21 pacjentów, a następnie analizowanym zbiorczo razem z 37 opublikowanymi przypadkami leczenia. Według przytoczonych w ChPL wyników wśród 42 pacjentów, których dane biochemiczne były możliwe do oceny, u 81% pacjentów (n=34) uzyskano zadowalające wyniki leczenia (co najmniej 50% zmniejszenie wydzielania TSH i znaczne zmniejszenie wydzielania hormonów tarczycy), natomiast u 67% (n=28) stwierdzono normalizację

wydzielania TSH i hormonów tarczycy. U tych pacjentów odpowiedź utrzymywała się przez cały czas trwania leczenia (do 61 miesięcy, średnio 15,7 miesięcy).

W odniesieniu do objawów klinicznych wyraźną poprawę zgłaszano u 19 z 32 pacjentów z kliniczną nadczynnością tarczycy. W 11 przypadkach (41%) obserwowano zmniejszenie objętości guza o ponad 20%, przy czym w 4 przypadkach (15%) guz zmniejszył swoją objętość o ponad 50%. Zmniejszenie objętości guza występowało najwcześniej po 14 dniach leczenia.

### 3. Errata w zakresie rozdziału 6.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa – Tabela 13 str. 31-32 (zmiany treści ChPL wyróżniono czerwoną czcionką)

Tabela 2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

	Jest	Powinno być
Grupa	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	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>	<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>	<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 długotrwanie podawano podskórną formę leku 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 podskórną formą. 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; kamicę żółciową objawową należy leczyć metodą rozpuszczania kamieni żółciowych (z wykorzystaniem kwasów żółciowych) lub chirurgicznie.</p>	<p><b>Oktreotydem hamuje wydzielanie cholecystokininy, co powoduje zmniejszoną kurczliwość pęcherzyka żółciowego i wzrost ryzyka osiadania błotka żółciowego i tworzenia się kamieni żółciowych.</b> U 15 do 30 % pacjentów, którym długotrwanie podawano podskórną formę leku 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 podskórną formą. 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; 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</p>	<p>Z powodu hamującego działania na hormon wzrostu, glukagon i insulinę, produkt leczniczy Sandostatin może wpływać na regulację stężenia</p>

Errata do Opracowania nr OT.434.28.2016

	<p>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>	<p>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>
<p><b>Odżywianie</b></p>	<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>	<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>