



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lanreotyd, oktreatyd we wskazaniu:
hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną
niż określona w ChPL
oraz
oktreatyd we wskazaniu:
objawy hipersekcji występujące
w przebiegu nowotworów neuroendokrynych
innych niż określone w ChPL

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

Opracowanie nr: OT.4221.24.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.19.2018)

Data ukończenia: 1 września 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy.*

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (*nie dotyczy*) 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 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: *nie dotyczy.*

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (*nie dotyczy*) 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 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
2.1. Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL	5
2.2. Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	8
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	11
3.2. Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL	11
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	11
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy	12
3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	13
3.3. Podsumowanie	16
4. Źródła	17
5. Załączniki	19
5.1. Wykaz leków zawierających lanreotyd i oktreotyd finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	19
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	20
5.2.1. Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL	20
5.2.2. Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL	21

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr: OT.4321.19.2018, AOTMiT-OT-434-45/2015, AOTM-OT-434-15/2013, AOTM-OT-434-16/2013. Na podstawie ostatniej aktualizacji wydano pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 334/2018 i nr 335/2018 z dnia 20 grudnia 2018 r. (nr w BIP 334/2018¹, 335/2018²) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych:

- lanreotyd we wskazaniu: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL,
- oktreotyd we wskazaniach: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL oraz objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL.

Szczegółowy wykaz leków, zawierających oceniane substancje, finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej,
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych technologii lekowych.

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_481_181220_opinia_334_octreotidum_off-label_cykl.pdf (data dostępu: 16.08.2021 r.)

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_482_181220_opinia_335_lanreotidum_off-label_cykl.pdf (data dostępu: 16.08.2021 r.)

2. Rekomendacje kliniczne

2.1. Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL

W dniu 20.08.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2018 roku (data wcześniejszego wyszukiwania 06.12.2018 r.).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Diabetologiczne – PTD (https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne), Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne – PTE (<http://www.ptendo.org.pl/strony/41-wytyczne-pte.html>);
- ogólnoeuropejskie i/lub międzynarodowe: European Society of Endocrinology – ESE (<https://www.esehormones.org/publications/guidelines/>), European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care – ESPNIC (<https://espnice-online.org/Education/Standards-and-Guidelines>), Guidelines International Network (<https://www.g-i-n.net>);
- inne: Trip Database (<https://www.tripdatabase.com>).

Wykorzystano następujące słowa kluczowe: hiperinsulinizm / hyperinsulinism / hyperinsulinemia / hyperinsulinaemia.

Wyszukiwania wytycznych klinicznych dokonano również w ramach przeglądu systematycznego opisanego w rozdziale 3.1.1 niniejszego opracowania. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (<https://www.google.com/>).

W ramach powyższego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych klinicznych innych niż wskazane w poprzednich opracowaniach Agencji (AOTM-434-15/2013, AOTM-OT-434-45/2015, OT.4321.19.2018).

Zgodnie z poprzednimi opracowaniami oktreotydy najczęściej jest zalecany jako lek II rzutu w leczeniu hiperinsulinemii (szczególnie w hipoglikemii hiperinsulinemicznej, po niepowodzeniu leczenia diazoksydem) u pacjentów poniżej 18 r.ż. W ramach niniejszego oraz wcześniejszych opracowań Agencji nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do stosowania ocenianej technologii medycznej u dorosłych oraz odnoszących się do stosowania lanreotydu (zarówno u dzieci, jak i u dorosłych).

2.2. Objawy hipersekrekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL

W dniu 20.08.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2018 roku (data wcześniejszego wyszukiwania 03.12.2018 r.).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne – PTE (<http://www.ptendo.org.pl/strony/41-wytyczne-pte.html>), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK (<http://onkologia.zalecenia.med.pl/>);
- europejskie: European Society for Medical Oncology – ESMO (<https://www.esmo.org/Guidelines>), European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS (https://www.enets.org/current_guidelines.html);
- inne: Trip Database (<https://www.tripdatabase.com>).

Wykorzystano następujące słowa kluczowe: neuroendocrine tumor(s) / neuroendocrine cancer / neuroendocrine carcinoma / NET.

Wyszukiwania wytycznych klinicznych dokonano również w ramach przeglądu systematycznego opisanego w rozdziale 3.1.1 niniejszego opracowania. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (<https://www.google.com/>).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację europejską z 2021 r. oraz jedną rekomendację międzynarodowej grupy ekspertów z 2021 r.

Wytyczne europejskie i międzynarodowe potwierdzają, że analogi somatostatyny (w tym oktreotydy) są zalecaną opcją terapeutyczną w NET, szczególnie w przebiegu rakowiaka i zespołu rakowiaka oraz w guzach czynnych hormonalnie i w przypadku innych zespołów czynnościowych.

Wytyczne przedstawione w raporcie AOTMiT z 2018 r. także zalecały stosowanie analogów somatostatyny w NET z objawami zespołu rakowiaka. W wytycznej międzynarodowych ekspertów wskazywano wówczas, że analogi somatostatyny (w tym oktreotydy) są standardem leczenia w objawach zespołu rakowiaka u pacjentów z NET, a także w zapobieganiu wystąpieniu lub progresji do zespołu kardiologicznego rakowiaka. Wytyczne

opisane w raporcie AOTMiT z 2016 r. również zalecały stosowanie oktreotydu w kontroli objawów w NET płuc, grasicy czy raku rdzeniastym tarczycy.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
ESMO 2021 (europejskie)	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w rakowiakach płuc i grasicy (ang. lung and thymic carcinoids)</u></p> <p><u>Choroba miejscowa/lokoregionalna, miejscowe nawroty i terapia adjuwantowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z rakowiakiem płuc cT1N0 i w przebiegu zespołu DIPNECH (rozlana idiopatyczna hiperplazja komórek neuroendokrynnych płuc) lub MEN-1 (Multiple Endocrine Neoplasia type-1) lub chorobami współistniejącymi mogą odnieść korzyści ze wstępnej obserwacji radiologicznej bez leczenia (w celu określenia tempa wzrostu). W tych podgrupach pacjentów, w celu zachowania czynności płuc, alternatywną do anatomicznej resekcji płuca są: uważna obserwacja lub, w przypadku klinicznej lub morfologicznej progresji, resekcja o mniejszym zakresie (ang. sublobar surgical resection), w tym resekcja klinowa (ang. wedge resection) oraz niechirurgiczne lokoregionalne procedury terapeutyczne lub zabiegi medyczne (w tym analogi somatostatyny, SSA) [V, C]. • Pacjenci z wieloogniskowym rakowiakiem płuc innym niż DIPNECH lub MEN-1 mogą stanowić odrębną jednostkę, która może odnieść korzyści z podobnego postępowania (j.w.) [V, C]. • W rakwiaku płuc nie rekomenduje się terapii adjuwantowej [IV, C w przypadku atypowego rakowiaka; IV, D w przypadku typowego rakowiaka]. Chemioterapia (dakarbazyna/temozolomid lub chemioterapia oparta na oksaliplatynie) +/- radioterapia mogą być rozważone u wybranych sprawnych pacjentów ze szczególnie wysokim ryzykiem nawrotu [atypowy rakowiak, N2] po dyskusji wielodyscyplinarnego zespołu [IV, C]. • U bezobjawowych pacjentów z wolno postępującym radiologicznie rakowiakiem płuc można rozważyć uważną obserwację [V, C]. • Badania dedykowane pacjentom z rakowiakiem płuc i grasicy są silnie potrzebne i powinny być traktowane priorytetowo. <p><u>Postępowanie w objawach związanych z hormonami</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku zespołu rakowiaka SSA są rekomendowane jako pierwsza linia leczenia [V, B]. • Krótkodziałające SSA podawane dożylnie są rekomendowane jako leczenie okołoooperacyjne [IV, A]. • U pacjentów z opornym zespołem rakowiaka istnieją liczne opcje leczenia, ale nie wypracowano konsensusu nad najlepszą strategią z powodu braku badań dotyczących rakowiaka płuc. • Metyrapon i/lub ketokonazol to rekomendowane postępowanie pierwszej linii leczenia pacjentów z zespołem Cushing'a [IV, B]. • SSA są rekomendowane w przypadku innych zespołów czynnościowych, takich jak akromegalia lub hiperkalcemia [V, B]. • W ramach pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym wolno postępującym rakowiakiem płuc w celu zmniejszenia masy guza, kontroli wydzielania hormonów (ang. hormonal secretions) i zapobiegania miejscowym powikłaniom rekomenduje się wielokrotne terapie lokoregionalne, w tym zabiegi chirurgiczne w skojarzeniu z SSA lub bez [V, B]. <p><u>Analogi somatostatyny</u></p> <p>Oktreotyd LAR i lanreotyd stanowią dwa najczęściej stosowane w praktyce klinicznej analogi somatostatyny. Obie substancje wykazały aktywność antyproliferacyjną i wydłużenie czasu do progresji lub przeżycia wolnego od progresji w kontrolowanych placebo badaniach III fazy, w których brali udział pacjenci z neuroendokrynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki (GEP-NET).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SSA są rekomendowane jako pierwsza linia leczenia rakowiaka grasicy lub wolno postępującego rakowiaka płuc z dodatnim receptorem somatostatyny (SSTR, ang. somatostatin receptor) [IV,C]. <p><u>Leczenie systemowe, analogi somatostatyny, terapie celowane, chemioterapia, radioizotopowa terapia celowana molekularnie (PRRT, ang. peptide receptor radionuclide therapy), INF-α i immunoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SSA są rekomendowane jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z typowym rakowiakiem i/lub wolno postępującym zaawansowanym rakowiakiem płuc z dodatnim SSTR oraz rakowiakiem grasicy [IV, C]. • Ewerolimus jest rekomendowany jako leczenie pierwszej linii w przypadku nietypowego rakowiaka lub jako leczenie II linii po zastosowaniu analogów somatostatyny u pacjentów z typowym rakowiakiem lub postępującym zaawansowanym rakowiakiem płuc lub grasicy [II, B]. • Chemioterapia oparta na dakarbazynie/temozolomidzie stosowana jako terapia pierwszej linii oraz chemioterapia oparta na platynie jako terapia II linii są rekomendowane w zaawansowanym rakowiaku płuc u pacjentów którzy mają przeciwwskazania lub nie odpowiedzieli na terapię ewerolimusem [IV, C]. • PRRT jest rekomendowane jako alternatywna II linia (w przypadku braku kontroli zespołu rakowiaka) lub głównie III linia (poza analogami somatostatyny i ewerolimusem) w morfologicznie postępującym lub o dużej masie guza zaawansowanym rakowiakiem płuca lub grasicy [IV, B]. • INF-α jest rekomendowany jako potencjalna II linia (w przypadku braku kontroli zespołu rakowiaka) lub głównie III linia (poza analogami somatostatyny i ewerolimusem) w morfologicznie postępującym lub o dużej masie guza zaawansowanym rakowiakiem płuca lub grasicy [IV, B].

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • W ramach wstępnej terapii rekomendowany jest ewerolimus lub chemioterapia na bazie dakarbazyny/temozolomidu lub na bazie oksaliplatyny lub PRRT w przypadku nietypowych rakowiaków o wysokiej proliferacji [V, C] • W związku z ograniczonymi dowodami skuteczności dotyczącymi wszystkich opcji leczenia, prowadzenie badań klinicznych powinno stanowić priorytet. <p><i>Poziom dowodów: I – przynajmniej jedno duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką (niskim ryzykiem błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe RCT lub duże RCT z niejasnym ryzykiem błędu (o niższej jakości metodologicznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie eksperckie.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A – silnie rekomendowane: silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną; B – generalnie rekomendowane: silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; C – opcjonalnie rekomendowane: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyść nie przeważa nad ryzykiem (działania niepożądane, koszty, itd.); D – generalnie nierekomendowane: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych; E – nierekomendowane: silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych.</i></p>
MGE 2021 (międzynarodowe)	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w neuroendokrynnych nowotworach żołądka, jelit i trzustki oraz klatki piersiowej (ang. gastroenteropancreatic and thoracic (carcinoid) neuroendocrine neoplasms) w erze COVID-19</u></p> <p><u>Zalecenia dotyczące nowotworów neuroendokrynnych klatki piersiowej (thoracic (carcinoid)-NEN, ang. thoracic (carcinoid) neuroendocrine neoplasms):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SSA: oktreotydy lub lanreotydy: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku pacjentów rozpoczynających nową terapię należy przedyskutować zastosowanie SSA jako terapii alternatywnej do ewerolimusu, szczególnie u pacjentów z chorobami współistniejącymi lub obecnością receptora SSR. SSA powinny być stosowane w NEN klatki piersiowej czynnych hormonalnie. • analizowano możliwość zastosowania terapii celowanej ewerolimusem oraz PRRT-177Lu-DOTATATE. <p><u>W leczeniu NET, NEC i NEN klatki piersiowej czynnych hormonalnie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ długodziałające SSA, ratunkowe wstrzyknięcia podskórne oktreotydu i/lub telotristat etylowy (w zespole rakowiaka o wysokim poziomie 5-HIAA i oporną na leczenie biegunką) powinno być kontynuowane w erze COVID-19 (zgodnie ze wskazaniem klinicznym); ○ INF-α może zostać dodany do terapii SSA u pacjentów z opornym zespołem, należy jednak mieć na uwadze, że ryzyko toksyczności może stanowić problem w erze COVID-19. ○ telotristat etylowy może zostać dodany do terapii SSA u pacjentów z zespołem rakowiaka o wysokim poziomie 5-HIAA i oporną na leczenie biegunką. <p><i>Powyżej opisano wyłącznie proponowane rekomendacje dotyczące leczenia. Natomiast, w dokumencie źródłowym przedstawiono również „inne kwestie związane z pandemią COVID-19” w kontekście leczenia NET (tab. 3-5. MGE 2021).</i></p> <p><i>Poziom dowodów i stopień rekomendacji: nie podano.</i></p>

ESMO – European Society for Medical Oncology; MGE – Międzynarodowa Grupa Ekspertów.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających lanreotyd lub oktreotyd stosowanych w leczeniu hiperinsulinizmu spowodowanego inną przyczyną niż określona w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.08.2021 r. w bazach medycznych Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto: 29.11.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.19.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

- **Populacja:** pacjenci cierpiący na hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL Okteva, ChPL Sandostatin, ChPL Sandostatin LAR oraz ChPL Somatuline Autogel;
- **Interwencja:** lanreotyd (LAN) lub oktreotyd (OKT);
- **Komparator:** nie ograniczono;
- **Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania LAN lub OKT w analizowanej populacji pacjentów;
- **Typ badań:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją; prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne; wytyczne kliniczne³;
- **Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim; pełne teksty publikacji.

Nie włączano abstraktów i publikacji zawierających wyłącznie opis metodyki badania oraz stanowiących komentarz/list do opublikowanych artykułów.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 4 publikacje:

- Xu 2021 – opisującą retrospektywną analizę pacjentów pediatrycznych z wrodzonym hiperinsulinizmem, którzy w ramach leczenia otrzymywali m.in. oktreotyd;
- Cao 2020 – opisującą badanie retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo oktreotydu wśród pacjentów pediatrycznych z wrodzonym hiperinsulinizmem, nieodpowiadających na leczenie diazoksydem;
- Xu 2019 – opisującą retrospektywną analizę pacjentów pediatrycznych z wrodzonym hiperinsulinizmem, którzy w ramach leczenia otrzymywali m.in. oktreotyd;
- Rasmussen 2018 – opisującą retrospektywną analizę pacjentów pediatrycznych z wrodzonym hiperinsulinizmem, którzy w ramach leczenia otrzymywali m.in. oktreotyd i lanreotyd.

³ W ramach wytycznych klinicznych opisywano wyłącznie wytyczne europejskie i/lub międzynarodowe, w związku z tym w ramach w/w przeglądu systematycznego włączano tylko takie publikacje.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu Agencji

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Xu 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Beijing Municipal Science & Technology Commission (no. Z141107002514142); Baoding Self-financing Project of Science and Technology Plan (no. 1951ZF076).</p>	<p>Jednoośrodkowe (Chiny) badanie retrospektywne, w którym analizowano występowanie spontanicznej remisji objawów wrodzonej hiperinsulinemii u pacjentów pediatrycznych.</p> <p><u>Czas badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w badaniu brali udział pacjenci przyjęci do ośrodka w latach 2006-2017. - czas obserwacji: od wypisania z ośrodka pacjenci byli obserwowani przez okres od roku do 9 lat. <p><u>Interwencje stosowane w badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - diazoksyd (od 5 mg do 15 mg / (kg.d) p.o. dwa do trzech razy dziennie); - oktreetyd (od 5 µg do 20 µg / (kg.d) s.c. trzy do czterech razy dziennie). <p>Dodatkowo pacjenci mogli otrzymywać diuretyki (hydrochlorotiazyd) oraz chlorek potasu w celu zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.</p>	<p><u>Charakterystyka analizowanej populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - hiperinsulinizm wrodzony, - hyperinsulinemia na poziomie >2 uIU/mL (insulina w osoczu), - hipolipidemia na poziomie <1,5 mmol/L (poziom wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu), - hipoketonemia na poziomie <2,0 mmol/L (kwas β-hydroksymasłowy w surowicy), - zmiany poziomu glukozy we krwi >30 mg/dL podczas testu z glukagonem. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N = 200</p> <ul style="list-style-type: none"> - diazoksyd: N = 153 - oktreetyd: N = 41 <p>Spośród 200 osób analizowano 92 pacjentów, u których raportowano spontaniczne ustąpienie hiperinsulinizmu. Wśród tych 92 pacjentów 65 było leczonych diazoksydem (oktreetyd – b.d.).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - monitorowanie poziomu glukozy we krwi, - ocena efektu terapeutycznego leków, - monitorowanie zdarzeń niepożądanych, - rejestrowanie danych dot. występowania hipoglikemii. <p>Spontaniczną remisję objawów hipoglikemii zdefiniowano jako: utrzymanie poziomu glukozy we krwi na poziomie ≥60 mg/dL przez co najmniej 3 miesiące bez leczenia lub po przerwaniu leczenia.</p> <p>Leczenie diazoksydem i oktreetydem uznawano za nieskuteczne jeśli przez 5 dni podawano lek w maksymalnej dawce i poziom glukozy we krwi nie utrzymywał się na poziomie >70 mg/dL.</p>
<p>Cao 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Key Research and Development Program of China (2016YFC1305304), Beijing Children's Hospital Young Investigator Program (No. BCHYIPA-2016-06), Beijing Municipal Administration of Hospital Clinical Medicine Development of Special Funding Support (No. ZYLX201821).</p>	<p>Badanie retrospektywne o charakterze real-world (Chiny) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo oktreetydu u pacjentów pediatrycznych z wrodzonym hiperinsulinizmem i brakiem odpowiedzi na leczenie diazoksydem.</p> <p><u>Czas badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w badaniu brali udział pacjenci leczeni w latach 2013-2017, - po wypisaniu z ośrodka pacjenci byli monitorowani w interwałach 3-6 mies. <p><u>Mediana czasu leczenia oktreetydem (zakres):</u> 8,0 (0,5-25,0) mies.</p> <p><u>Interwencje stosowane w badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - oktreetyd (od 5 µg do 25 µg / kg/dzień). <p>Pacjenci mogli otrzymywać dodatkowe terapie w celu utrzymania normoglikemii.</p>	<p><u>Charakterystyka analizowanej populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - hiperinsulinizm wrodzony, - brak odpowiedzi na terapię diazoksydem. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N = 25</p>	<ul style="list-style-type: none"> - redukcja szybkości wlewu glukozy (GIR, ang. glucose infusion rate), - przerwanie wlewów glukozy, - poziom glukozy we krwi. <p>Brak odpowiedzi na diazoksyd definiowano jako niezdolność do ustabilizowania stężenia glukozy we krwi na poziomie >3,3 mmol/l (podczas okresów karmienia i na czczo) przy maksymalnej dawce leku (15 mg/kg/dzień) przez 5 dni bez podawania dekstrozy i.v.</p>
<p>Xu 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Science and Technology Program of Guangdong Province (no: 2017A02015111) and the Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province (no: A2017208)</p>	<p>Jednoośrodkowe (Chiny) badanie retrospektywne, w którym analizowano postępowanie z hiperinsulinemią wrodzoną u pacjentów pediatrycznych.</p> <p><u>Czas badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w badaniu brali udział pacjenci przyjęci do ośrodka w latach 2012-2017. 	<p><u>Charakterystyka analizowanej populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wrodzony hiperinsulinizm zdiagnozowany na podstawie klinicznych i biochemicznych kryteriów (insulina w osoczu >2 mU/l, glukoza we krwi <2.6 mmol/l), - konieczność wlewu glukozy >8 mg/kg/min., - brak objawów ketozy lub ketonurii, - nieprawidłowa odpowiedź na wlewy glukagonu. 	<ul style="list-style-type: none"> - poziom glukozy we krwi, - ocena neurologiczna.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- czas obserwacji: pacjentów monitorowano co 3 mies. od wypisania z ośrodka.</p> <p><u>Interwencje stosowane w badaniu:</u></p> <p>- diazoksyd (10 mg /kg/dzień, redukcja dawki w przypadku raportowania skuteczności);</p> <p>Po niepowodzeniu diazoksydu:</p> <p>- oktreatyd (od 5 µg do 25 µg /kg/dzień).</p> <p>Pacjenci otrzymywali m.in. hydrochlorotiazyd w celu zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N = 65 (100% otrzymało diazoksyd), N = 3 pacjentów otrzymało oktreatyd po niepowodzeniu diazoksydu.</p>	
<p>Rasmussen 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk, Grant/Award no: NNF16OC0022114.</p>	<p>Jednoośrodkowe⁴ (Dania), retrospektywne badanie kohortowe, w którym analizowano postępowanie z nieogniskową (ang. non-focal) hiperinsulinemią wrodzoną u pacjentów pediatrycznych.</p> <p><u>Czas badania:</u></p> <p>- w badaniu brali udział pacjenci przyjęci do ośrodka w latach 2000-2017.</p> <p><u>Interwencje stosowane w badaniu:</u></p> <p>- diazoksyd, mediana dawki (zakres): 10 (3,0-15) mg/kg/d;</p> <p>- oktreatyd, mediana dawki (zakres): 12,1 (4,4-18) µg/kg/d.</p> <p>- część pacjentów otrzymywała terapie skojarzone: diazoksyd+glukoza, diazoksyd+oktreatyd, diazoksyd+oktreatyd+glukoza, lanreotyd+oktreatyd+glukoza, diazoksyd+oktreatyd LAR, oktreatyd LAR+sirolimus, oktreatyd+hydrokortyzon.</p>	<p><u>Charakterystyka analizowanej populacji:</u></p> <p>- nie-ogniskowy (ang. non-focal), trwałe hiperinsulinizm wrodzony (insulina w osoczu powyżej normy w czasie hipoglikemii hipoketotycznej).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N = 40</p> <p>- diazoksyd: N = 14</p> <p>- oktreatyd: N = 4</p> <p>- terapia skojarzona: N = 22</p>	<p>- kontrola hipoglikemii, - bezpieczeństwo terapii.</p>

p.o. – podanie doustne, i.v. – wlew dożylny, s.c. – wstrzyknięcie podskórne, b.d. – brak danych.

Ograniczenia:

- W ramach przedmiotowej aktualizacji przeglądu Agencji nie odnaleziono badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lanreotydu w ocenianym wskazaniu.
- Odnalezione dowody naukowe cechują się niższą wiarygodnością z uwagi na typ badania – badania obserwacyjne, retrospektywne. Nie odnaleziono badań wysokiej jakości bezpośrednio porównujących oceniane technologie z innym aktywnym leczeniem.
- W badaniu Xu 2019 jedynie trzech pacjentów otrzymało oktreatyd, co ogranicza możliwość wnioskowania o efektywności OKT w leczeniu hiperinsulinizmu.
- W badaniu Rasmussen 2018 dostępne były jedynie szczątkowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa OKT.

⁴ W badaniu brali udział pacjenci z Europy Wschodniej, Rosji i Skandynawii.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badanie	Wyniki											
Xu 2021	<p>Spośród 200 pacjentów, 41 otrzymywało oktreatyd. Leczenie oktreatydem uznano za skuteczne u 24 pacjentów (59%) oraz za nieskuteczne u 17 pacjentów (41%).</p> <p>Tabela 4. Zestawienie wskaźników skuteczności w analizowanych grupach</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th>oktreatyd</th> <th>diazoksyd</th> </tr> <tr> <th colspan="2">n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>wskaźnik skuteczności w grupie ze spontaniczną remisją</td> <td>10/12 (83,33)</td> <td>53/65 (81,54)</td> </tr> <tr> <td>wskaźnik skuteczności w grupie bez spontanicznej remisji</td> <td>14/29 (48,28)</td> <td>38/88 (43,18)</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	oktreatyd	diazoksyd	n/N (%)		wskaźnik skuteczności w grupie ze spontaniczną remisją	10/12 (83,33)	53/65 (81,54)	wskaźnik skuteczności w grupie bez spontanicznej remisji	14/29 (48,28)	38/88 (43,18)
Punkt końcowy	oktreatyd		diazoksyd									
	n/N (%)											
wskaźnik skuteczności w grupie ze spontaniczną remisją	10/12 (83,33)	53/65 (81,54)										
wskaźnik skuteczności w grupie bez spontanicznej remisji	14/29 (48,28)	38/88 (43,18)										
Cao 2020	<p>Skuteczność</p> <p>W trakcie terapii oktreatydem u 21 pacjentów (84,0%) zaprzestano infuzji glukozy – u 12 z nich (48,0%) utrzymano poziom glukozy > 3,3 mmol/L, a u pozostałych 9 raportowano nieznaczny hipoglikemię (glukoza we krwi > 2,8 mmol/L i < 3,3 mmol/L). W ostatnim punkcie obserwacji 12 pacjentów utrzymywało poziom glukozy we krwi > 3,3 mmol/L bez infuzji glukozy – u 5 z nich raportowano spontaniczną remisję.</p> <p>U pozostałych 4 pacjentów (16,0%) nie przerwano infuzji glukozy podczas terapii oktreatydem. U tych pacjentów GIR zredukowano o 10-20%.</p> <p>W momencie odcięcia danych 8 pacjentów pozostawało w remisji (trwającej od 8 do 30 miesięcy), 9 pacjentów kontynuowało leczenie oktreatydem, 7 zostało wyleczonych w ramach zabiegu chirurgicznego. Jeden pacjent zmarł.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Wzrost poziomu enzymów wątrobowych raportowano u 20,0% pacjentów w ciągu 2 tyg. leczenia oktreatydem – problem ustąpił spontanicznie w ciągu kolejnych 2 tyg.</p> <p>Raportowano wystąpienie kamieni żółciowych (bezobjawowe, utrzymujące się) u jednego pacjenta w drugim tygodniu leczenia oktreatydem.</p> <p>Wskaźnik odchylenia standardowego (SDS) dla wzrostu wyniósł 0,3 +/- 1,5 (zakres: -3,0-2,4) w końcowym momencie obserwacji. U jednego pacjenta zdiagnozowano niski wzrost (-3,0 SDS) z powodu niskiej masy urodzeniowej (urodzona w 36 tyg. ciąży, masa urodzeniowa 1800 g).</p>											
Xu 2019	<p>Spośród 65 pacjentów otrzymujących diazoksyd, u 40 (61,5%) osiągnięto długoterminową kontrolę glikemii. Oktreatyd podano 3 pacjentom, którzy nie odpowiedzieli na diazoksyd. Wśród nich, dwóch nie odpowiedziało na leczenie, a jeden pacjent przerwał leczenie z powodu ciężkiej biegunki.</p>											
Rasmussen 2018	<p><i>Dla oktreatydu dostępne były jedynie wyniki dotyczące bezpieczeństwa.</i></p> <p>Podczas leczenia oktreatydem u jednego pacjenta raportowano ciężkie działania niepożądane – ciężką kardiomiopatię i objawy niewydolności serca.</p>											

3.2. Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL

3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analizy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania oktreatydu w leczeniu objawów hipersekcji występującej w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.08.2021 r. w bazach medycznych Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto: 04.12.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.19.2018.⁵

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

⁵ W ramach wyszukiwania odnaleziono przeglądy systematyczne opublikowane przed datą odcięcia, a które nie zostały uwzględnione w poprzednim raporcie – z uwagi na fakt, że spełniały one kryteria PICO, opisano je w niniejszym rozdziale.

- **Populacja:** pacjenci z objawami hipersekcji występującej w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL (tj. innych niż hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit, i trzustki, m.in. rakowiaki z cechami zespołu rakowiaka, VIPoma, glukagonoma, gastrionoma/zespół Zollingera-Ellisona, insulinoma oraz innych niż zaawansowane guzy neuroendokrynnie wywodzące się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita);
- **Interwencja:** oktreatyd;
- **Komparator:** nie ograniczono;
- **Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania OKT w analizowanej populacji pacjentów;
- **Typ badań:** przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy; wytyczne kliniczne⁶;
- **Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim; pełne teksty publikacji.

Nie włączano abstraktów i publikacji zawierających wyłącznie opis metodyki badania oraz stanowiących komentarz/list do opublikowanych artykułów.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 3 opracowania wtórne:

- Hofland 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający terapie (w tym oktreatyd) stosowane w zespole rakowiaka w przebiegu NET,
- Wolin 2019 – przegląd systematyczny oceniający terapie (w tym oktreatyd) stosowane w zespole rakowiaka w przebiegu NET,
- Wu 2018 – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający występowanie zdarzeń żołądkowo-jelitowych związanych z leczeniem nieoperacyjnym (w tym oktreatydem) w guzach neuroendokrynnych – opisano w ramach informacji dodatkowych, w związku z tym, że w przeglądzie uwzględniono szerszą populację niż oceniana (także pacjentów zgodnych z zarejestrowanymi wskazaniami), a wyniki przedstawiano łącznie.

Ograniczenia:

- Odnalezione przeglądy systematyczne zostały ocenione przez analityków Agencji narzędziem AMSTAR II. Większość z nich charakteryzowała się umiarkowaną jakością (wyniki oceny poszczególnych przeglądów przedstawiono w tab. 5. rozdz. 3.2.3.).

⁶ W ramach wytycznych klinicznych opisywano wyłącznie wytyczne europejskie i/lub międzynarodowe, w związku z tym w ramach w/w przeglądu systematycznego włączano tylko takie publikacje.

3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

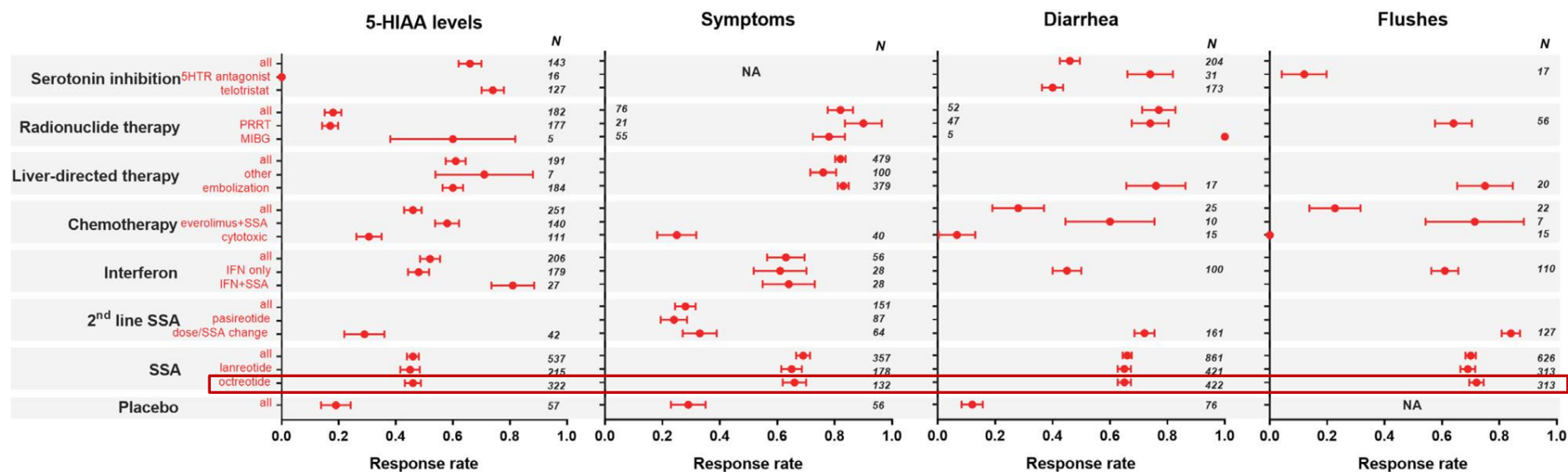
Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych

Tabela 5. Wyniki przeglądów systematycznych

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
<p>Hofland 2019</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak.</p>	<p>Przeгляд systematyczny z metaanalizą oceniający terapie stosowane w zespole rakowiaka w przebiegu NET.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Ovid, Web od Science, Scopus, Cochrane.</p> <p>Wyszukiwanie obejmowało okres do 11.05.2018 r.</p> <p>PICOS: P: pacjenci z zespołem rakowiaka; I: terapie stosowane w w/w wskazaniu (analizowano grupy leków, w tym SSA); C: nie określono; O: nie określono (w metaanalizie: kliniczna lub biochemiczna odpowiedź na interwencję); S: RCT, badania retrospektywne (serie), badania jednoramienne.</p>	<p>Do metaanalizy włączono 93 badania, z czego 33 dotyczyły SSA.</p> <p>Metaanaliza badań wykazała, że od rozpoczęcia terapii OKT raportowano: odpowiedź w zakresie ogólnych objawów u 66% pacjentów, biegunkę u 65% pacjentów, uderzenia gorąca/zaczerwienienia (ang. flushes) u 72% pacjentów (patrz. ryc. 1., rozdz. 3.2.3. niniejszego raportu).</p> <p>W przypadku zastosowania obu SSA (OKT i LAN) kontrolę objawów zespołu rakowiaka osiągnęto u 66-70% pacjentów. Odpowiedź biochemiczna na podstawie poziomu 5-HIAA była niższa i wynosiła 45-46% wśród pacjentów leczonych jednym z SSA.</p> <p>Ogółem, skuteczność leczenia w zakresie kontroli objawów zespołu rakowiaka była podobna porównując różne formuły (krótko-działające vs długo-działające) czy substancje (OKT vs LAN).</p> <p>Autorzy wskazali, że porównując wyniki (odsetek odpowiedzi) z badań prospektywnych wyższej jakości są one spójne z tymi oszacowanymi w metaanalizie.</p>	<p>Przeгляд systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przeгляд <u>umiarkowanej jakości</u>⁷</p> <p>Autorzy przeglądu dokonali oceny włączonych do metaanalizy badań – uznano, że ogólna jakość metodologiczna badań jest niska.</p>
<p>Wolin 2019</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Apothe-Com, Novartis Pharmaceuticals Corporation.</p>	<p>Przeгляд systematyczny oceniający terapie stosowane w zespole rakowiaka w przebiegu NET.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed (1966 r.–13.03.2018 r.), EMBASE (1947–13.03.2018 r.), Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL) w the Cochrane Library (do 13.03.2018 r.) oraz wybrane konferencje tematyczne (2017-2018).</p> <p>PICOS: P: pacjenci z zespołem rakowiaka; I, C: terapie stosowane w w/w wskazaniu;</p>	<p>Do przeglądu włączono 12 badań prospektywnych, z czego jedno badanie RCT dotyczyło porównania OKT LAR z OKT krótkodziałającym – Rubin 1999, N=79 (u 100% pacjentów raportowano zespół rakowiaka) i jedno badanie RCT dotyczyło porównania pasyreotydu LAR z OKT LAR – Wolin 2015, N=110 (u 100% pacjentów raportowano zespół rakowiaka).</p> <p>W badaniu Rubin 1999 raportowano istotną redukcję objawów w zakresie biegunki i uderzenia gorąca/zaczerwienienia (ang. flushing), bez różnic pomiędzy porównywanymi ramionami (OKT LAR vs OKT). W ramieniu otrzymującym OKT LAR (30 mg co 4 tyg.) średnia ilość stolców na dzień wyniosła 4,9 na początku badania i 2,8 w momencie odcięcia danych (24 tydzień obserwacji); średnia liczba epizodów uderzenia gorąca wyniosła na początku 6,1, a na końcu badania 1,0. Według predefiniowanych kryteriów odpowiedzi opartych o potrzebę ratunkowego zastosowania OKT (krótkodziałającego) całkowity sukces (brak konieczności podawania leku) lub częściowy sukces (konieczność podania ≤ 2 razy przez ≤ 5 dni w trakcie tygodni 17-20 i 21-24) raportowano u 60-70% pacjentów leczonych OKT LAR (dawki od 10 do 30 mg co 4 tyg.) i u 58,3% pacjentów leczonych OKT (krótkodziałającym). Wykazano, że</p>	<p>Przeгляд systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przeгляд <u>umiarkowanej jakości</u>.</p>

⁷ umiarkowana jakość – przeгляд charakteryzuje się więcej niż jednym ograniczeniem, ale nie są to wady krytyczne. Przeгляд umiarkowanej jakości umożliwia wnioskowanie i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
	<p>O: ratunkowe zastosowanie SSA, częstość występowania biegunki lub uderzenia gorąca/zaczerwienienia (ang. flushing), jakość życia, zmiany w parametrach biochemicznych (chromogranina A – CgA, kwas 5-hydroksyindoloocetowy – u5-HIAA), bezpieczeństwo terapii (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – TRAE, ciężkie TRAE, przerwanie leczenia z powodu TRAE);</p> <p>S: prospektywne, badania eksperymentalne II lub III fazy, badania rejestracyjne.</p>	<p>skuteczność różnego dawkowania OKT LAR (10/20/30 mg co 4 tyg.) była podobna do codziennego podawania krótkodziałającego OKT.</p> <p>W badaniu Wolin 2015 wykazano, że podawanie OKT LAR było związane z redukcją częstości występowania biegunki o 37% i uderzenia gorąca/zaczerwienienia o 49% w ciągu 6 miesięcy (od baseline). Po 6 mies. od leczenia OKT LAR (w dawce 40 mg co 4 tyg.) poprawę w zakresie objawów choroby raportowano u 27% pacjentów.</p>	



Ryc. 1. Wyniki metaanalizy Hofland 2019 (wyniki dla OKT zaznaczono czerwoną ramką)

Populacja szersza niż oceniana⁸**Tabela 6. Wyniki przeglądów systematycznych**

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
Wu 2018 <u>Źródła finansowania:</u> bd.	<p>Przeгляд systematyczny z metaanalizą oceniający bezpieczeństwo terapii nieoperacyjnych (w zakresie występowania zdarzeń żołądkowo-jelitowych związanych z leczeniem) stosowanych w guzach neuroendokrynych.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov.</p> <p>Wyszukiwanie obejmowało okres do 09.07.2018 r.</p> <p>PICOS:</p> <p>P: pacjenci z guzami neuroendokrynymi (w tym płuca i nieznanego umiejscowienia);</p> <p>I, C: terapie nieoperacyjne stosowane w w/w wskazaniu;</p> <p>O: występowanie zdarzeń żołądkowo-jelitowych związanych z leczeniem;</p> <p>S: RCT, II/III fazy, podwójnie zaślepienie lub open-label, badania z randomizacją.</p>	<p>Do analizy włączono 17 RCT – w pięciu badaniach oktreetyd stanowił jedną z porównywanych interwencji.</p> <p>W badaniu Rinke 2009, porównującym OKT (N=42) vs placebo (N=43), biegunkę raportowano u 14% (n=6) pacjentów otrzymujących OKT i 14% (n=6) pacjentów z ramienia placebo.</p> <p>W badaniu Arnold 2005, porównującym OKT+INFα (N=54) vs OKT (N=51), biegunkę raportowano u 37% (n=19) pacjentów otrzymujących OKT i u 46% (n=25) pacjentów otrzymujących OKT+INFα; nudności raportowano u 8% (n=4) pacjentów otrzymujących OKT i u 20% (n=11) pacjentów otrzymujących OKT+INFα.</p> <p>W badaniu Strosberg 2017, porównującym 177Lu-DOTATATE+OKT (N=111) vs OKT (N=110), biegunkę raportowano u 19% (n=21) pacjentów otrzymujących OKT (w tym 2% były 3/4 stopnia nasilenia) i u 29% (n=32) pacjentów otrzymujących 177Lu-DOTATATE+OKT (w tym 3% były 3/4 stopnia nasilenia); nudności raportowano u 12% (n=13) pacjentów otrzymujących OKT (w tym 2% były 3/4 stopnia nasilenia) i u 59% (n=65) pacjentów otrzymujących 177Lu-DOTATATE+OKT (w tym 4% były 3/4 stopnia nasilenia).</p> <p>W badaniu Caplin 2014, porównującym OKT+INFα (N=54) vs OKT (N=51), wymioty raportowano u 6% (n=3) pacjentów otrzymujących OKT i u 22% (n=12) pacjentów otrzymujących OKT+INFα.</p> <p>W badaniu Pavel 2011, porównującym 177Lu-DOTATATE+OKT (N=111) vs OKT (N=110), wymioty raportowano u 10% (n=11) pacjentów otrzymujących OKT (w tym 1% był 3/4 stopnia nasilenia) i u 47% (n=52) pacjentów otrzymujących 177Lu-DOTATATE+OKT (w tym 7% było 3/4 stopnia nasilenia).</p>	<p>Przeгляд systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przeгляд <u>umiarkowanej jakości</u>.</p> <p>Autorzy przeglądu dokonali oceny włączonych do metaanalizy badań (wykorzystano narzędzie do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego opracowane przez Cochrane) – oceniono, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego jest umiarkowane i akceptowalne w większości domen, za wyjątkiem domeny selekcji (utajnienie kodu randomizacji) i wykonania (zaślepienie personelu i uczestników badania). Ogólną jakość włączonych badań uznano jako akceptowalną.</p>

⁸ Uwzględnione badania obejmowały: 1303 pacjentów z NET trzustki, 608 pacjentów z NET żołądkowo-jelitowymi, 824 z NET żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi, 90 z NET płuca i 65 z NET nieznanego umiejscowienia.

3.3. Podsumowanie

W wyniku aktualizacji przeglądów systematycznych Agencji z 2018 r. odnaleziono cztery badania pierwotne dotyczące stosowania SSA w hiperinsulinizmie oraz dwa opracowania wtórne dotyczące stosowania oktreotydu w objawach hipersekcji wynikającej z NET (Hofland 2019, Wolin 2019) oraz jedno opracowanie wtórne opisane w ramach informacji dodatkowych, obejmujące populację szerszą niż oceniana (także pacjentów zgodnych z zarejestrowanymi wskazaniami) (Wu 2018).

Wyniki badań pierwotnych dot. hiperinsulinizmu wykazały, że oktreotyd jest skuteczny u 59% pacjentów (Xu 2021), a u 84% pacjentów zaprzestano infuzji glukozy, przy czym poziom glukozy > 3,3 mmol/L utrzymywał się u niemal połowy z nich (Cao 2020). W ramach oceny bezpieczeństwa w ciągu 2 tyg. leczenia OKT raportowano wzrost poziomu enzymów wątrobowych u 20,0% pacjentów. W badaniu Xu 2019 jedynie trzech pacjentów otrzymało oktreotyd, co ogranicza możliwość wnioskowania o jego efektywności w leczeniu hiperinsulinizmu. W badaniu Rasmussen 2018 dostępne były jedynie szczątkowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa OKT – u jednego pacjenta raportowano ciężką kardiomiopatię i objawy niewydolności serca (brak informacji o całkowitej ilości pacjentów otrzymujących OKT).

Nie odnaleziono badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lanreotydu w leczeniu hiperinsulinizmu.

Wyniki przedstawione w poprzednich opracowaniach Agencji wskazywały na skuteczność oktreotydu między innymi w redukcji tempa infuzji glukozy czy wyeliminowaniu zapotrzebowania na wlewy glukozy, a podawanie analogów somatostatyny (OKT i LAN) u większości pacjentów związane było ze stabilizacją glukozy we krwi do poziomu klinicznie akceptowalnego.

Wyniki opracowań wtórnych dot. leczenia objawów NET wykazały, że u większości pacjentów (66%) z zespołem rakowiaka leczonych OKT raportowana jest odpowiedź na leczenie oraz stabilizacja choroby (Hofland 2019). U większości osób (58-70%) po leczeniu OKT krótkodziałającym lub OKT LAR nie było potrzeby ratunkowego podawania OKT s.c. (Wolin 2019).

W poprzednich przeglądach Agencji odnaleziono dowody naukowe także wskazywały na skuteczność oktreotydu, w kontrolowaniu objawów związanych z hipersekcją w guzach neuroendokrynych oraz na uzyskanie stabilizacji choroby.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Cao 2020	Cao B, et al., Efficacy and safety of octreotide treatment for diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism in China, <i>Pediatr Investig</i> . 2020 Mar 17;4(1):29-36.
Hofland 2019	Hofland J, et al., Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis, <i>Endocr Relat Cancer</i> . 2019 Mar;26(3):R145-R156.
Rasmussen 2018	Rasmussen AG, et al., The difficult management of persistent, non-focal congenital hyperinsulinism: A retrospective review from a single, tertiary center, <i>Pediatric Diabetes</i> . 2020;21: 441–455.
Wolin 2019	Wolin EM, Benson AB, Systemic Treatment Options for Carcinoid Syndrome: A Systematic Review, <i>Oncology</i> . 2019;96(6): 273-289.
Wu 2018	Wu Q, et al., A systematic review and meta-analysis of gastrointestinal events associated with nonoperative therapies for neuroendocrine tumors, <i>OncoTargets and Therapy</i> 2018;11 7655–7668.
Xu 2019	Xu A, et al., Clinical Management and Gene Mutation Analysis of Children with Congenital Hyperinsulinism in South China, <i>J Clin Res Pediatr Endocrinol</i> 2019;11(4): 400-409.
Xu 2021	Xu Z, et al., Analysis of clinical and genetic characteristics of Chinese children with congenital hyperinsulinemia that is spontaneously relieved, <i>Endocrine</i> (2021) 72: 116–123.
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2021	Baudin E, et al., Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Ann Oncol</i> . 2021 Apr;32(4):439-451
MGE 2021	Rodriguez-Freixinos V, et al., Practical recommendations for the management of patients with gastroenteropancreatic and thoracic (carcinoid) neuroendocrine neoplasms in the COVID-19 era, <i>Eur J Cancer</i> . 2021 Feb;144:200-214
Pozostałe publikacje	
AOTM-OT-434-15/2013	Oktreetyd, Lanreotyd we wskazaniu leczenia hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia – Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, Raport Nr: AOTM-OT-434-15/2013, 5 grudnia 2013 r.
AOTM-OT-434-16/2013	Oktreetyd i lanreotyd: w leczeniu objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych, w leczeniu guzów wydzielających insulinę u dzieci do 18 roku życia – Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, Raport Nr: AOTM-OT-434-16/2013, 5 grudnia 2013 r.
AOTMiT-OT-434-45/2015	Lanreotidum i octreotidum we wskazaniu: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL oraz octreotidum we wskazaniu: objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL – Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Raport nr: AOTMiT-OT-434-45/2015, 21 stycznia 2016 r.
ChPL Okteva	Charakterystyka Produktu Leczniczego Okteva (data ostatniej aktualizacji: 25.10.2019 r.)
ChPL Sandostatin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin (data ostatniej aktualizacji: luty 2018 r.)
ChPL Sandostatin LAR	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin LAR (data ostatniej aktualizacji: luty 2018 r.)
ChPL Somatuline Autogel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline Autogel (data ostatniej aktualizacji: 12.09.2018 r.)
Obwieszczenie MZ z dn. 20.08.2021 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2021.65)
ORP 334/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 334/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnej octreotidum we wskazaniach pozarejestacyjnych, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_481_181220_opinia_334_octreotidum_off-label_cykl.pdf (data dostępu: 16.08.2021 r.)

ORP 335/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 335/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnej lanreotidum we wskazaniach pozarejestacyjnych, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_482_181220_opinia_335_lanreotidum_off-label_cykl.pdf (data dostępu: 16.08.2021 r.)
OT.4321.19.2018	Oktreotyd we wskazaniach: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL oraz lanreotyd we wskazaniu: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL. Raport nr: OT.4321.19.2018, 12 grudnia 2018 r.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających lanreotyd i oktreotyd finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20.08.2021 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDS [PLN]
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
grupa limitowa: 79.0, Hormony przysadki i podwzgórza – inhibitory hormonu wzrostu – lanreotyd							
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	6021,54	6322,62	6430,15	ryczałt	4,27
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	4516,15	4741,96	4822,61	ryczałt	10,32
grupa limitowa: 79.1, Hormony przysadki i podwzgórza – inhibitory hormonu wzrostu – oktreotyd							
Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416461	560,76	588,80	605,66	ryczałt	13,57
Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416485	1121,53	1177,61	1211,31	ryczałt	11,44
Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416508	1682,28	1766,39	1816,97	ryczałt	4,57
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	43,20	45,36	30,28	ryczałt	25,20
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	32,40	34,02	15,14	ryczałt	26,52
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	777,60	816,48	605,66	ryczałt	241,24
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	1555,20	1632,96	1211,31	ryczałt	466,79
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	2332,80	2449,44	1816,97	ryczałt	687,62

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

5.2.1. Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed – data aktualizacji wyszukiwania: 17.08.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	((("Octreotide"[Mesh]) OR (((((((sandoz OR (octreotid*)) OR (sandostati*)) OR (longastat*)) OR (oncolar)) OR (angioepti*)) OR (Somatuli*)) OR (lanreotid*)) OR (ipstyl))) OR ("lanreotide" [Supplementary Concept])) AND (("Hyperinsulinism"[Mesh]) OR (((hyperinsulinism) OR (Hyperinsulinemia)) OR (hiperinsul*)) OR (hyperinsul*))) Filters: from 2018 - 2021	67
#8	((("Octreotide"[Mesh]) OR (((((((sandoz OR (octreotid*)) OR (sandostati*)) OR (longastat*)) OR (oncolar)) OR (angioepti*)) OR (Somatuli*)) OR (lanreotid*)) OR (ipstyl))) OR ("lanreotide" [Supplementary Concept])) AND (("Hyperinsulinism"[Mesh]) OR (((hyperinsulinism) OR (Hyperinsulinemia)) OR (hiperinsul*)) OR (hyperinsul*)))	407
#7	("Hyperinsulinism"[Mesh]) OR (((hyperinsulinism) OR (Hyperinsulinemia)) OR (hiperinsul*)) OR (hyperinsul*)	107352
#6	((hyperinsulinism) OR (Hyperinsulinemia)) OR (hiperinsul*)) OR (hyperinsul*)	107352
#5	"Hyperinsulinism"[Mesh]	95239
#4	((("Octreotide"[Mesh]) OR (((((((sandoz OR (octreotid*)) OR (sandostati*)) OR (longastat*)) OR (oncolar)) OR (angioepti*)) OR (Somatuli*)) OR (lanreotid*)) OR (ipstyl))) OR ("lanreotide" [Supplementary Concept]))	17261
#3	"lanreotide" [Supplementary Concept]	816
#2	((((((sandoz) OR (octreotid*)) OR (sandostati*)) OR (longastat*)) OR (oncolar)) OR (angioepti*)) OR (Somatuli*)) OR (lanreotid*)) OR (ipstyl)	17261
#1	"Octreotide"[Mesh]	7808

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – data aktualizacji wyszukiwania: 17.08.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp octreotide/	22914
#2	exp angioeptin/	4006
#3	Sandoz.ab,kw,ti.	1445
#4	"Octreotid*".ab,kw,ti.	12761
#5	"Sandostati*".ab,kw,ti.	914
#6	"longastat*".ab,kw,ti.	6
#7	oncolar.ab,kw,ti.	4
#8	"angioepti*".ab,kw,ti.	92
#9	"Somatuli*".ab,kw,ti.	153
#10	"lanreotid*".ab,kw,ti.	1737
#11	ipstyl.ab,kw,ti.	4
#12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	27758
#13	exp hyperinsulinism/	28587
#14	hyperinsulinism.ab,kw,ti.	3416
#15	Hyperinsulinemia.ab,kw,ti.	15747
#16	"hiperinsul*".ab,kw,ti.	66
#17	"hyperinsul*".ab,kw,ti.	32476
#18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	41604
#19	12 and 18	962
#20	limit 19 to yr="2018 -Current"	159

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – data aktualizacji wyszukiwania: 17.08.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Octreotide] explode all trees	700
#2	(sandoz):ti,ab,kw OR (octreotid*):ti,ab,kw OR (sandostati*):ti,ab,kw OR (longastat*):ti,ab,kw OR (oncolar):ti,ab,kw	2048
#3	(angiopepti*):ti,ab,kw OR (Somatuli*):ti,ab,kw OR (lanreotid*):ti,ab,kw OR (ipstyl):ti,ab,kw	369
#4	MeSH descriptor: [Hyperinsulinism] explode all trees	6935
#5	(hyperinsulinism):ti,ab,kw OR (Hyperinsulinemia):ti,ab,kw OR (hiperinsul*):ti,ab,kw OR (hyperinsul*):ti,ab,kw	3342
#6	#1 OR #2 OR #3	2282
#7	#4 OR #5	9064
#8	#6 AND #7	43
#9	#8: Filter: Year first published: 2018-2021	3

5.2.2. Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed – data aktualizacji wyszukiwania: 17.08.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#32	(((((((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review" [Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract])) OR (Meta Analysis[Title/Abstract])) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract])) OR (trail*[Title/Abstract])) OR (experiment*[Title/Abstract]))) OR (("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR ((Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract])) OR (EvidenceBased[Title/Abstract]))) OR (((Health Planning Guidelines) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline" [Publication Type] OR "standards" [Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference" [Publication Type])) OR (((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract])) OR (recommendation*[Title/Abstract])) OR (standard*[Title/Abstract])) OR (consensus*[Title/Abstract]))) AND (((("Octreotide"[Mesh]) OR (((sandoz) OR (octreotid*) OR (sandostati*) OR (longastat*) OR (oncolar))) AND ((("Neuroendocrine Tumors"[Mesh]) OR ((neuroendocrine) AND (((tumor*) OR (tumour*)) OR (carcinoma*)) OR (cancer*)))))) Filters: from 2018 - 2021	224
#31	(((((((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review" [Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract])) OR (Meta Analysis[Title/Abstract])) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract])) OR (trail*[Title/Abstract])) OR (experiment*[Title/Abstract]))) OR (("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR ((Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract])) OR (EvidenceBased[Title/Abstract]))) OR (((Health Planning Guidelines) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline" [Publication Type] OR "standards" [Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference" [Publication Type])) OR (((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract])) OR (recommendation*[Title/Abstract])) OR (standard*[Title/Abstract])) OR (consensus*[Title/Abstract]))) AND (((("Octreotide"[Mesh]) OR (((sandoz) OR (octreotid*) OR (sandostati*) OR (longastat*) OR (oncolar))) AND ((("Neuroendocrine Tumors"[Mesh]) OR ((neuroendocrine) AND (((tumor*) OR (tumour*)) OR (carcinoma*)) OR (cancer*))))))	1233
#30	(((((((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review" [Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract])) OR (Meta Analysis[Title/Abstract])) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract])) OR (trail*[Title/Abstract])) OR	7473778

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	(experiment*[Title/Abstract])))) OR ((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR ((Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract])) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])))) OR (((Health Planning Guidelines) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline" [Publication Type] OR "standards" [Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference" [Publication Type])) OR (((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract])) OR (recommendation*[Title/Abstract])) OR (standard*[Title/Abstract])) OR (consensus*[Title/Abstract]))	
#29	((("Health Planning Guidelines) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline" [Publication Type] OR "standards" [Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference" [Publication Type])) OR (((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract])) OR (recommendation*[Title/Abstract])) OR (standard*[Title/Abstract])) OR (consensus*[Title/Abstract]))	2751322
#28	((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract])) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])	2132941
#27	((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline" [Publication Type] OR "standards" [Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference" [Publication Type]	893276
#26	Health Planning Guidelines	13261
#25	("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (((Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract])) OR (EvidenceBased[Title/Abstract]))	178665
#24	((Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract])) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])	131071
#23	"Evidence-Based Medicine"[Mesh]	75200
#22	("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract])) OR (trail*[Title/Abstract])) OR (experiment*[Title/Abstract]))	2644572
#21	((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract]) AND (((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract])) OR (trail*[Title/Abstract])) OR (experiment*[Title/Abstract]))	2393339
#20	((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract])) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])	10630577
#19	((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])	3910185
#18	"Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]	773829
#17	((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract])) OR (Meta Analysis[Title/Abstract])) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])	221640
#16	MetaAnalysis[Title/Abstract]	179574
#15	Meta Analysis[Title/Abstract]	182288
#14	Meta-Analysis[Title/Abstract]	182288
#13	"Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]	159704
#12	((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review" [Publication Type])	2976526
#11	"Review" [Publication Type]	2851512
#10	(systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])	270526
#9	((("Octreotide"[Mesh]) OR (((sandoz) OR (octreotid*)) OR (sandostati*)) OR (longastat*)) OR (oncolar)) AND ((("Neuroendocrine Tumors"[Mesh]) OR ((neuroendocrine) AND (((tumor*) OR (tumour*)) OR (carcinoma*)) OR (cancer*))))	3267
#8	("Neuroendocrine Tumors"[Mesh]) OR ((neuroendocrine) AND (((tumor*) OR (tumour*)) OR (carcinoma*)) OR (cancer*))	202020
#7	(neuroendocrine) AND (((tumor*) OR (tumour*)) OR (carcinoma*)) OR (cancer*)	424483
#6	((tumor*) OR (tumour*)) OR (carcinoma*) OR (cancer*)	4006952

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	neuroendocrine	160802
#4	"Neuroendocrine Tumors"[Mesh]	177508
#3	("Octreotide"[Mesh]) OR (((((sandoz OR octreotid*)) OR (sandostati*)) OR (longastat*)) OR (oncolar))	16648
#2	(((sandoz OR octreotid*)) OR (sandostati*)) OR (longastat*)) OR (oncolar)	16648
#1	"Octreotide"[MeSH Terms]	7808

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – data aktualizacji wyszukiwania: 17.08.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp octreotide/	22914
#2	Sandoz.ab,kw,ti.	1445
#3	"Octreotid*".ab,kw,ti.	12761
#4	"Sandostati*".ab,kw,ti.	914
#5	"longastat*".ab,kw,ti.	6
#6	oncolar.ab,kw,ti.	4
#7	exp neuroendocrine tumor/	91521
#8	exp neuroendocrine carcinoma/	4524
#9	"cancer*".ab,kw,ti.	2667793
#10	"carcinoma*".ab,kw,ti.	850340
#11	"tumor*".ab,kw,ti.	1950041
#12	"tumour*".ab,kw,ti.	361242
#13	9 or 10 or 11 or 12	4059693
#14	"neuroendocrin*".ab,kw,ti.	81773
#15	"endocrin*".ab,kw,ti.	215265
#16	14 or 15	286976
#17	13 and 16	107220
#18	7 or 8 or 17	161637
#19	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	26312
#20	18 and 19	8224
#21	exp "systematic review"/	307973
#22	"systematic*".ab,kw,ti.	647279
#23	"review*".ab,kw,ti.	2872218
#24	22 and 23	336122
#25	21 or 24	438632
#26	exp meta analysis/	223011
#27	metaanalysis.ab,kw,ti.	9316
#28	meta-analysis.ab,kw,ti.	236636
#29	meta analysis.ab,kw,ti.	236636
#30	26 or 27 or 28 or 29	297200
#31	exp randomized controlled trial/	657242
#32	exp controlled clinical trial/	844671
#33	"random*".ab,kw,ti.	1650642
#34	"mask*".ab,kw,ti.	100030

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#35	"blind*".ab,kw,ti.	418869
#36	"control*".ab,kw,ti.	5055025
#37	trial.ab,kw,ti.	928000
#38	study.ab,kw,ti.	10601896
#39	experiment.ab,kw,ti.	357107
#40	33 or 34 or 35 or 36	6075175
#41	37 or 38 or 39	11178533
#42	40 and 41	3447340
#43	31 or 32 or 42	3714011
#44	exp evidence based medicine/	1389559
#45	exp consensus development/	24681
#46	exp diagnostic test accuracy study/	159388
#47	exp outcomes research/	74637
#48	consensus.ab,kw,ti.	240401
#49	development.ab,kw,ti.	2806403
#50	48 and 49	33343
#51	outcomes.ab,kw,ti.	1679329
#52	research.ab,kw,ti.	2133948
#53	51 and 52	238028
#54	evidence.ab,kw,ti.	2176802
#55	based.ab,kw,ti.	4518329
#56	medicine.ab,kw,ti.	770808
#57	54 and 55 and 56	51095
#58	44 or 45 or 46 or 47 or 50 or 53 or 57	1627804
#59	exp practice guideline/	606418
#60	exp consensus development/	24681
#61	exp good clinical practice/	9395
#62	59 or 60 or 61	606418
#63	"consensus*".ab,kw,ti.	241015
#64	"standard*".ab,kw,ti.	1907176
#65	"recommendation*".ab,kw,ti.	388807
#66	"guidance*".ab,kw,ti.	184119
#67	"guideline*".ab,kw,ti.	612822
#68	63 or 64 or 65 or 66 or 67	2957560
#69	58 or 62 or 68	4407892
#70	25 or 30 or 43 or 69	6981757
#71	20 and 70	2057
#72	71 and 2018:2022.(sa_year).	446

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – data aktualizacji wyszukiwania: 17.08.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Octreotide] explode all trees	700

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	(sandoz):ti,ab,kw OR (octreotid*):ti,ab,kw OR (sandostati*):ti,ab,kw OR (longastat*):ti,ab,kw OR (oncolar):ti,ab,kw	2048
#3	MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees	2336
#4	(tumor*):ti,ab,kw OR (tumour*):ti,ab,kw OR (carcinoma*):ti,ab,kw OR (cancer*):ti,ab,kw	210637
#5	(neuroendocrine):ti,ab,kw	2710
#6	#4 AND #5	1233
#7	#1 OR #2	2048
#8	#3 OR #6	3330
#9	#7 AND #8	228
#10	#9: Filter: Year first published: 2018-2021	39