



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Oktreotyd we wskazaniach:  
hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną  
niż określona w ChPL; objawy hipersekcji występujące  
w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych  
niż określone w ChPL oraz**

**lanreotyd we wskazaniu:  
hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną  
niż określona w ChPL**

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

Aneks do raportu nr: OT.4321.19.2018

Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>6</b>
3.1. Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL .....	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy .....	6
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej .....	9
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	10
3.2. Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL .....	12
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	12
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy .....	12
3.2.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	12
3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	14
<b>4. Źródła .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Załączniki .....</b>	<b>18</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	18
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	18

## 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTM-OT-434-45/2015, na podstawie którego zostały wydane Opinie Rady Przejrzystości odpowiednio nr 32/2016 i nr 52/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych, we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystykach produktów leczniczych:

- oktreotyd, tj.: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL;
- lanreotyd, tj.: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL.

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 ocenianych technologii medycznych.

## 2. Rekomendacje kliniczne

### **Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL**

W dniu 06.12.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku (data wcześniejszego wyszukiwania 13.01.2016 r.).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Diabetologiczne – PTD ([https://cukrzyca.info.pl/zalecenia\\_kliniczne](https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne)), Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne – PTE (<http://www.ptendo.org.pl/strony/41-wytyczne-pte.html>);
- europejskie i/lub międzynarodowe: European Society of Endocrinology – ESE (<https://www.ese-hormones.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>).

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

Wyszukiwanie wytycznych klinicznych dokonano również w ramach przeglądu systematycznego opisanego w rozdziale 3.1.1 niniejszego opracowania.

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

Oktreotyd 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).

### **Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL**

W dniu 03.12.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku (data wcześniejszego wyszukiwania 13.01.2016 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](https://www.enets.org/current_guidelines.html)).

W wyniku przeszukania ww. stron internetowych odnaleziono aktualizację wytycznych PSGN z 2017 r. i ENETS z 2016 r., przedstawionych w raporcie AOTM-OT-434-45/2015 dotyczących leczenia guzów neuroendokrynych (NET) jelita grubego. Natomiast w ramach wyszukiwania, opisanego w rozdziale 3.2.1. niniejszego opracowania, odnaleziono wytyczną międzynarodowych ekspertów z 2017 r. dotyczącą m.in. leczenia kardiologicznego zespołu rakowiaka u pacjentów z NET.

Aktualizacje polskich i europejskich wytycznych podobnie jak ich pierwotne dokumenty, potwierdzają, że analogi somatostatyny (w tym oktreotyd) są zalecaną opcją terapeutyczną w NET jelita grubego z objawami zespołu rakowiaka. W wytycznej międzynarodowych ekspertów wskazano, że analogi somatostatyny (w tym oktreotyd), są standardem leczenia w objawach zespołu rakowiaka u pacjentów z NET, a także w zapobieganiu wystąpienia lub progresji do zespołu kardiologicznego rakowiaka.

Pozostałe wytyczne przedstawione w raporcie AOTMiT z 2016 roku także 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)	Rekomendowane interwencje
<b>PSGN 2017 (Polska)</b>	<p>U pacjentów z <u>NET jelita grubego</u> (okrężnica-odbytnica) z objawami zespołu rakowiaka terapia analogami somatostatyny (SSA) jest leczeniem z wyboru.</p> <p><i>Minimalny konsensus dotyczący farmakoterapii (w oparciu o przegląd literatury i spotkanie ekspertów) – aktualizacja wytycznych PSGN 2013.</i></p> <p><i>Nie podano informacji dotyczących konfliktu interesów.</i></p>
<b>ENETS 2016 (Europa)</b>	<p>W wytycznej dotyczącej pacjentów z <u>NET jelita grubego</u> podano, że skojarzenie ewerolimusu z oktreotydem raportowano w badaniu RADIANT-2 (Pavel 2011).</p> <p><i>Dodatkowe informacje i opinie ekspertów – aktualizacja wytycznych ENETS 2012.</i></p> <p><i>Nie podano informacji dotyczących konfliktu interesów.</i></p>
<b>MGE 2017 (Świat)</b>	<p>Długo działające postacie SSA są standardem leczenia stosowanym w łagodzeniu objawów związanych z <u>zespołem rakowiaka</u> i zapobieganiu rozwojowi i/lub progresji do kardiologicznego zespołu rakowiaka (zespołu Hedingera) (<i>poziom dowodów 2; stopień B</i>).</p> <p>Dawka SSA może zostać podwyższona zgodnie z potrzebami pacjenta; leczenie można rozpocząć od podskórnego podania oktreotydu. W długoterminowych terapiach okresowe dawki, które ustalono dla leczenia antyproliferacyjnego w NET (oktreotyd Lar 30 mg lub lanreotyd Autogel 120 mg), są także stosowane u pacjentów z zespołem rakowiaka (<i>poziom dowodów: 2, stopień C</i>).</p> <p>W przypadku zespołu rakowiaka, który jest oporny na analogi somatostatyny, zaleca się zastosowanie m.in. większych dawek SSA, niż te zarejestrowane (<i>poziom dowodów: 2-4, stopień B/C</i>).</p> <p><i>Wytyczne przygotowano w oparciu o przeprowadzony przegląd w bazie Medline; oceniono je zgodnie z poziomem dowodów Oxford Centre for Evidence-Based Medicine<sup>1</sup>.</i></p> <p><i>Nie podano informacji dotyczących konfliktu interesów.</i></p>

<sup>1</sup> Poziom dowodów: 1 – przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych lub badań n-of-1; poziom 2 – badanie randomizowane lub obserwacyjne ze spektakularnym efektem; 3 – nierandomizowane badania kohortowe, kontrolowane/badania follow-up; poziom 4 – serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub z historyczną grupą kontrolną; 5 – uzasadnienie dotyczące mechanizmu działania leków.

Stopień rekomendacji: A – zgodne badania 1 poziomu; B – zgodne badania 2 lub 3 poziomu bądź też ekstrapolacje z badań 1 poziomu; C – badania 4 poziomu lub ekstrapolacje z badań 2 lub 3 poziomu; D – dowody 5 poziomu lub niepokojąco niespójne bądź też niejednoznaczne dowody jakiegokolwiek poziomu.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lanreotydu oraz oktreotydu w leczeniu hiperinsulinizmu spowodowanego inną przyczyną niż określona w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.11.2018 r. w bazach informacji medycznej Embase (via Ovid), Medline (via PubMed) i The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto 01.01.2016 r., tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTM-OT-434-45/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci cierpiący na hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL. Somatulin Autogel i Sandostatin oraz Sandostatin LAR;

**Interwencja:** lanreotyd lub oktreotyd;

**Komparator:** dowolny;

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lanreotydu lub oktreotydu 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 kliniczne<sup>2</sup>;

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu abstraktów włączono 5 pozycji, spośród których do dalszej analizy włączono 4 publikacje (na podstawie analizy pełnych tekstów).

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono:

- publikację Hosokawa 2017 opisującą dwa badania:
  - SCORCH study: prospektywne (nierandomizowane) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo oktreotydu u pacjentów z wrodzonym hiperinsulinizmem po niepowodzeniu leczenia diazoksydem,
  - SCORCH registry: retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo oktreotydu u pacjentów z wrodzonym hiperinsulinizmem po niepowodzeniu leczenia diazoksydem;
- publikację van der Steen 2018 opisującą badanie retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo długo działających analogów somatostatyny w leczeniu hiperinsulinizmu wrodzonego
- publikację Vilarassa 2016 opisującą badanie retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo m.in. oktreotydu w hiperinsulinemii będącej następstwem operacji bariatrycznej;
- publikację McMahan 2017 opisującą badanie retrospektywne oceniające bezpieczeństwo stosowania oktreotydu u niemowląt z hiperinsulinemią.

<sup>2</sup> W ramach wytycznych klinicznych opisywano wyłącznie wytyczne europejskie i/lub międzynarodowe, w związku z tym w ramach przeglądu systematycznego włączano tylko takie publikacje.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>SCORCH study</b> (Hosokawa 2017)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grant z Ministerstwa Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej Japonii oraz grant z Japońskiej Agencji ds. Badań Medycznych i Rozwoju (AMED)</p>	<p>Prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (31 ośrodków w Japonii), otwarte badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo oktreotydu u pacjentów z wrodzonym hiperinsulinizmem po niepowodzeniu leczenia diazoksydem</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> W badaniu wskazano jedynie, że pacjentów włączano między I 2014 r. a III 2016 r. a dane zbierano od momentu rozpoczęcia terapii oktreotydem do momentu przerwania leczenia lub do VII 2016 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> Oktreotyd w ciągłym wlewie podskórnym (s.c.) w dawce początkowej 5 µg/kg/dzień (stopniowo zwiększanej o 5 µg/kg/dzień do 25 µg/kg/dzień)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Do badania włączano pacjentów z wrodzonym hiperinsulinizmem po niepowodzeniu leczenia diazoksydem spełniających poniższe kryteria: - insulina w surowicy &gt; 3 µU/mL przy poziomie glukozy we krwi &lt; 45 mg/dL; - wymóg ciągłego wlewu glukozy &gt; 6 mg/kg/min w celu utrzymania poziomu glukozy we krwi &gt; 60 mg/dL; - niezdolność do utrzymania poziomu glukozy we krwi &gt; 60 mg/dL przy dawce diazoksydu 15 mg/kg/dzień.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z hipoglikemią wtórną nie związaną z hiperinsulinemią; - pacjenci z chorobami układu oddechowego; - pacjenci z zaburzeniami jelitowymi; - pacjenci z ciężkimi zaburzeniami wątroby, poziomem transaminaz, bilirubiny trzykrotnie przekraczającym GGN lub niewydolność wątroby o klasyfikacji C w skali Child-Pugh'a; - pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (azot mocznikowy lub kreatynina trzykrotnie przekraczające GGN); - pacjenci z innymi ciężkimi chorobami współistniejącymi.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 5</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - poziom glukozy, mierzony jako przyrost stężenia w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia oktreotydem w porównaniu do poziomu glukozy mierzonego 24 godziny przed wdrożeniem leczenia;</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> - redukcja tempa infuzji glukozy w określonych przedziałach czasowych; - częstość wystąpienia hipoglikemii (&lt; 45 mg/dL) w czasie terapii; - rozwój psychomotoryczny oceniany rok po terapii (ocena wg <i>Kyoto Scale of Psychological Development</i>); - ocena bezpieczeństwa.</p>
<p><b>SCORCH registry</b> (Hosokawa 2017)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grant z Ministerstwa Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej Japonii oraz grant z Japońskiej Agencji ds. Badań Medycznych i Rozwoju (AMED)</p>	<p>Obserwacyjne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo oktreotydu u pacjentów z wrodzonym hiperinsulinizmem po niepowodzeniu leczenia diazoksydem – na podstawie historii choroby pacjentów (real-world data).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana follow-up (zakres): 29,7 mies. (1,6; 137,0)</p> <p><u>Interwencja:</u> Oktreotyd podawany w wielokrotnym codziennym wstrzyknięciu (n=2) lub jako ciągły wlew podskórny (n=3) lub jako początkowe codzienne wstrzyknięcie a następnie ciągły podskórny wlew (n=14). Mediana maksymalnej dawki (zakres): 23,8 µg/kg/dzień (6,6; 72,0)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - jak w SCORCH study</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 19</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - redukcja tempa infuzji glukozy do momentu osiągnięcia normalnego poziomu glukozy we krwi w 4. tygodniu od włączenia terapii oktreotydem;</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> - redukcja tempa infuzji glukozy w 4. tygodniu od włączenia terapii oktreotydem; - rozwój psychomotoryczny oceniany rok po terapii; - ocena bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Vilarassa 2016</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> dotacja na badania kliniczne w Szpitalu Uniwersyteckim Bellvitge (211-PR143/11)</p>	<p>Wieloośrodkowe (12 ośrodków w Hiszpanii) badanie retrospektywne oparte na rejestrze kohortowym pacjentów po operacji bariatrycznej z ciężką poposiłkową hipoglikemią z hiperinsulinizmem.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> nie podano.</p> <p><u>Interwencja:</u> Leczenie farmakologiczne <sup>A</sup>: 1) inhibitory alfa-glukozydazy: 50 mg/8 godz. doustnie (p.o.) 2) nifedypina + werapamil: 20mg/dzień + 80 mg/dzień p.o. 3) diazoksyd: 168,7 +/- 94 mg/dzień p.o. 4) oktreotyd: 50/100 µg/kg/12 godz. s.c.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci, u których wykonano operację bariatryczną i raportowano ciężką hipoglikemię definiowaną jako zdarzenie związane z hipoglikemią (glukoza z krwi żyłnej &lt; 50 mg/dl) wymagające interwencji medycznej lub hospitalizacji; - nawracające epizody ciężkiej hipoglikemii nie odpowiadające na modyfikację diety i wykazujące niepełną odpowiedź na inhibitory alfa-glukozydazy;</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 22 <sup>B</sup></p> <p>1) inhibitory alfa-glukozydazy: 22 2) nifedypina + werapamil: 10 3) diazoksyd: 6 4) oktreotyd: 13</p>	<p>- zdarzenia związane z hipoglikemią, - odpowiedź na leczenie (brak, częściowa, całkowita).</p>
<p><b>Steen 2017</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie podano.</p>	<p>Wieloośrodkowe (6 z Europy) badanie retrospektywne.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> nie podano.</p> <p>Okres leczenia: średnio 18 miesięcy (zakres: 1-72 miesiące)</p> <p><u>Interwencja:</u> Wszyscy pacjenci otrzymywali oktreotyd przez 1-4 tygodnie. Po osiągnięciu stabilnego poziomu glikemii, pacjentom zmieniano leczenie na długo działające analogi somatostatyny. Decyzja o typie analogu zależała od wyboru klinicysty i miejscowych preferencji (Sandostatin Lar był łatwiej dostępny w Danii, a w pozostałych centrach stosowano lanreotyd, ze względu na wygodę w dostępie do leku i wsparcie miejscowych aptek). Przed podaniem długo działających analogów prawie wszyscy pacjenci otrzymywali jakąś formę miejscowego znieczulenia (niektórzy także paracetamol lub midazolam). Pacjenci otrzymywali Sandostatin Lar 10 mg lub lanreotyd 60 mg raz na miesiąc (z wyjątkiem 4 pacjentów, którzy z powodu niskiej masy ciała otrzymali pół strzykawki leku na miesiąc, innemu choremu podawano lanreotyd raz na 6 tygodni).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z wrodzonym hiperinsulinizmem leczeni długo działającymi analogami somatostatyny.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 27</p>	<p>- odpowiedź na leczenie – redukcja w hiperglikemii (poziom glukozy &lt; 3,5 mmol/l) z 90% normalnym zakresem pomiaru glukozy we krwi lub mniejsza potrzeba innych leków lub zależności od dojelitowego leczenia żywieniowego, - działania niepożądane.</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>McMahon 2016</b> <u>Źródła finansowania:</u> nie podano.	Wieloośrodkowe (3 z USA) badanie - retrospektywne na podstawie dokumentacji pacjentów, przyjętych do szpitala, których zdiagnozowano w kierunku hiperinsulinizmu i byli leczeni oktreotydem.  <u>Okres obserwacji:</u> nie podano.  <u>Interwencja:</u> Oktreotyd podawano podskórnie (n=53), dożylnie (n=45), obiema drogami (n=3), brak informacji (n=2). Mediana dawki leku wyniosła 8,96 (zakres: 1,33-96) mcg/kg/dziennie.  U pacjentów stosowano także diazoksyd, glukagon i pankreatektomię.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku < 7 lat z wrodzonym hiperinsulinizmem leczonych oktreotydem >1 dzień, których hospitalizowano między styczniem 2007 r. a grudniem 2010 r.  Wykluczano pacjentów z wcześniejszym martwiczym zapaleniem jelit.  <u>Liczba pacjentów</u> N=103 (w tym 2 zmarło w trakcie badania).	- śmiertelność i inne ciężkie działania niepożądane, w tym martwicze zapalenie jelit.

<sup>A</sup> W badaniu u 3 pacjentów przeprowadzono również leczenie chirurgiczne (resekcja trzustki).

<sup>B</sup> Pacjenci przyjmowali leczenie farmakologiczne w nast. kolejności: inhibitory alfa-glukozydazy, a następnie nifedypinę + werapamil lub diazoksyd i ostatecznie oktreotyd (z wyjątkiem 2 pacjentów, u których oktreotyd podano po inhibitorach alfa-glukozydazy).

### 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

#### SCORCH study (Hosokawa 2017)

W badaniu uczestniczyło 5 pacjentów (w tym 3 płci żeńskiej). U 4 z nich zidentyfikowano mutacje w genie ABCC8. Wszyscy pacjenci otrzymywali wlew glukozy w celu utrzymania normalnego poziomu glukozy we krwi do momentu podania oktreotydu.

W ciągu 48 godzin od podania oktreotydu klinicznie istotny wzrost w poziomie glukozy we krwi osiągnięto u 60% pacjentów (n=3). Terapia oktreotydem była kontynuowana u tych pacjentów również po wycofaniu wlewu glukozy. U jednego pacjenta po 606 dniach nastąpiła remisja CHI.

Raportowano 11 epizodów hipoglikemii u 3 pacjentów leczonych oktreotydem (na 77,6 pacjentomiesięcy).

U wszystkich pacjentów leczonych oktreotydem iloraz rozwoju neurologicznego po pierwszym roku leczenia mieścił się w normie (od 78 do 90 pkt w skali Kyoto Scale of Psychological Development).

#### SCORCH registry (Hosokawa 2017)

W badaniu uczestniczyło 19 pacjentów (w tym 11 płci żeńskiej). U 12 z nich zidentyfikowano mutacje w genie ABCC8, a u 3 – w KCNJ11. W związku z tym, że dwóch pacjentów nie otrzymywało wlewu glukozy w celu utrzymania normalnego poziomu glukozy we krwi, analizę skuteczności przeprowadzono na 17 pacjentach.

U 11 pacjentów (64,7%) leczonych oktreotydem nastąpiła redukcja tempa infuzji glukozy do <50% w porównaniu do wartości początkowych (przed włączeniem oktreotydu). U 9 z nich w ciągu 4 tygodni zupełnie wycofano wlew glukozy (52,9%). Po osiągnięciu mediany okresu leczenia wynoszącej 21,0 dni (zakres: 6-195) wlew glukozy wycofano u 15 pacjentów (88,2%).

Terapia oktreotydem została przerwana u 11 pacjentów (w tym u 6 pacjentów po resekcji trzustki). W momencie publikacji wyników, pozostałych 8 pacjentów nadal leczono oktreotydem.

Ocena rozwoju neurologicznego była możliwa u 9 pacjentów – u wszystkich iloraz rozwoju neurologicznego po pierwszym roku leczenia oktreotydem mieścił się w normie – średnia ilorazu rozwoju wyniosła 100,0 (zakres: 81-128).

#### Vilarassa 2016

W publikacji analizowano dokumentację 22 pacjentów w wieku 51 +/- 10 lat. Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie inhibitorami alfa-glukozydazy (n=2) oraz nifedypiną z werapamilem lub diazoksydem (n=11) otrzymali oktreotyd. Brak odpowiedzi i częściową odpowiedź uzyskało odpowiednio po 5 pacjentów (38,4%), całkowitą odpowiedź raportowano u 3 pacjentów (23%) po leczeniu oktreotydem.

### Steen 2017

Do badania włączono 27 pacjentów, z których 13 miało mutację ABCC8 (2 miało ogniskowy hiperinsulinizm, a 11 rozproszony), 3 mutację KCNJ11, 4 zespół Beckwith-Wiedemanna, 1 wrodzone zaburzenie glikozylacji typu 1a, u pozostałych 6 nie zidentyfikowano mutacji. Chorzy rozpoczęli leczenie długo działającymi analogami somatostatyny w medianie wieku 12 lat (zakres 2 miesiące – 17 lat). W momencie publikacji wyników badania 18 osób było nadal leczonych.

Ostatecznie 15 pacjentów otrzymało monoterapię długo działającym analogiem somatostatyny z żywnością wzbogaconą glukozą. 8 chorych dostało terapię skojarzoną z diazoksydem, a 2 z nifedipiną. 2 pacjentów przerwało leczenie długo działającymi analogami z powodu normalizacji poziomu glukozy (prawidłowy poziom utrzymywał się po wycofaniu z leczenia).

2 pacjentów z ogniskowym wrodzonym hiperinsulinizmem związanym z ojcowską mutacją heterozygotyczną w ABCC8 leczono lanreotydem do czasu wycięcia zmiany ogniskowej. Spośród pozostałych 25 pacjentów z rozproszonym wrodzonym hiperinsulinizmem, u 10 z nich wykonywano częściową (ok 30%) lub suboptymalną (ok 90%) pankreatektomię, z powodu niewystarczającej kontroli glukozy przez terapie medyczne. 3 pacjentów z tej grupy leczono długo działającym analogiem somatostatyny przed operacją, podczas gdy 7 osób rozpoczęło tę terapię po pankreatektomii.

U 24 pacjentów (89%) po zastosowaniu długo działających analogów somatostatyny zanotowano stabilizację poziomu glukozy we krwi do klinicznie akceptowalnego. U pozostałych 3 pacjentów korzyści z leczenia były mniej jasne i suboptymalne. U tych chorych poziom glukozy nie utrzymywał się w 90% zakresie pomiarów, pomimo leczenia długo działającymi analogami somatostatyny.

### 3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### SCORCH study (Hosokawa 2017)

Raportowano łącznie 30 zdarzeń niepożądanych. Sześć uznano za możliwie związane z terapią oktreotydem: wymioty (n=1), biegunka/jasne stolce (n=1), wzrost fosfatazy alkalicznej (n=1), limfocytoza (n=1), eozynofilia (n=1), przerzedzenie włosów (n=1). Żadne z powyższych zdarzeń nie było ciężkie i nie doprowadziło do przerwania terapii oktreotydem. U jednego pacjenta raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci dwóch epizodów astmy oskrzelowej (uznane za niezwiązane z terapią oktreotydem).

U 3 pacjentów, u których dokonano pomiaru po roku terapii oktreotydem raportowano zmianę odchylenia standardowego (SD) we wzroście: -1,09 do -0,63, z 1,10 do -1,13 oraz z 2,76 do 0,43. Ponadto, u tych pacjentów raportowano również zmianę poziomu IGF1 odpowiednio: z 91 ng/mL do 66ng/mL, z 149 ng/mL do 72 ng/mL oraz z 67 ng/mL do 32 ng/mL. Uznano, że zmiana we wzroście pacjentów nie jest związana ze zmianą IGF1 i pozostają one w normalnym zakresie odpowiednim do wieku wszystkich pacjentów.

#### SCORCH registry (Hosokawa 2017)

Łącznie raportowano 47 zdarzeń niepożądanych (na 617,8 pacjentomiesiący). 23 uznano za możliwie związane z podaniem oktreotydu: kamień żółciowy/złogi w drogach żółciowych (n=5), wymioty (n=4), hiperglikemia (n=3), ropowica (ang. *phlegmone*, n=2) oraz w pojedynczych przypadkach biegunka/jasne stolce, trudności z wypróżnianiem, niedoczynność tarczycy, przerost sutków, leukocytoza/limfocytoza, podwyższony poziom enzymów dróg żółciowych, podwyższony poziom transaminaz, kaszel z odpluwaniem, niewydolność oddechowa. Wszystkie powyższe zdarzenia niepożądane były łagodne, z wyjątkiem wymiotów (łagodne do średnich) oraz niewydolności oddechowej (ciężkie). Ostatecznie zgon spowodowany niewydolnością oddechową uznano za niezwiązany z podawaniem oktreotydu.

Wśród 11 pacjentów, u których dokonano pomiaru po roku terapii oktreotydem mediana zmiany odchylenia standardowego we wzroście pacjentów wyniosła -0,47 (zakres: -1,67; 0,64).

### Steen 2017

Po zastosowaniu długo działających analogów somatostatyny działania niepożądane zanotowano u 13 z 27 pacjentów (48%). Nie obserwowano ostrych zdarzeń zagrażających życiu, które wymagałyby hospitalizacji. U 3 osób (11%) działania niepożądane były główną przyczyną przerwania leczenia. U 1 pacjenta wystąpiło nawracające tworzenie się ropnia w miejscu iniekcji, który wymagał interwencji chirurgicznej. U 2 chorych podwyższony poziom enzymów wątrobowych był powodem do przerwania terapii.

Najczęściej raportowanym działaniem niepożądany był podwyższony poziom enzymów (37% wszystkich pacjentów). 1 chory rozwinął bezobjawową kamicę żółciową, zaobserwowaną podczas USG. Po zaprzestaniu leczenia poziom enzymów wątrobowych wrócił do normy, a po kwasie ursodeoksycholowym, kamienie zniknęły. U 2 pacjentów obserwowano osad żółciowy w woreczku żółciowym, u 1 z nich obecna była także hepatosplenomegalia. U 5 pacjentów wystąpiło łagodne podwyższenie poziomu transaminaz (poziom 50-80 U/l).

Osoby te kontynuowały leczenie, bez dalszych wzrostów enzymów wątrobowych. U 2 pacjentów zaobserwowano znaczny wzrost transaminaz. U 1 chorego enzymy wątrobowe były nieznacznie podwyższone przed terapią lanreotydem. Po terapii lanreotydem enzymy wątrobowe wzrosły znacznie (aminotransferaza asparaginianowa do 418 U/l a alaninowa do 950 U/l). Po zakończeniu leczenia lanreotydem wszystkie enzymy wątrobowe uległy normalizacji w ciągu 3 miesięcy. U innego pacjenta podwyższoną transaminazę >80 U/L zanotowano po rozpoczęciu leczenia lanreotydem. Jednak po kolejnych iniekcjach leku nie obserwowano dalszych jej wzrostów. Po wycofaniu z leczenia poziom transaminaz uległ normalizacji w ciągu 6 miesięcy. U 2 pacjentów poziom fosfatazy alkalicznej wzrósł, podczas gdy poziom transaminaz i  $\gamma$ -glutamylotransferazy pozostał normalny. Poziom fosfatazy alkalicznej spontanicznie znormalizował się podczas leczenia.

U 1 pacjenta raportowano niskie stężenie tyroksyny i podano mu lewotyrosynę. Łącznie u 2 chorych zanotowano miejscowe reakcje niepożądane skóry. Wzrost oceniono u 17 pacjentów (63%). Choć u 7 osób zaobserwowano łagodny spadek we wzroście, nie było pacjenta, u którego wzrost dla wieku zmniejszył się poniżej -2 odchyłeń standardowych (SD). Masę ciała dla wzrostu oceniono u 18 pacjentów (67%). U większości pacjentów masa ciała dla wzrostu zmniejszyła się do prawie normalnych wartości<sup>3</sup>. Tylko 3 osoby miały masę ciała dla wzrostu ponad 2 SD. Podczas leczenia u żadnego chorego nie obserwowano tachyfilaksji ani objawów martwiczego zapalenia jelit.

### McMahon 2016

W badaniu uwzględniono dane 103 pacjentów. 64 osób otrzymywało oprócz oktreotydu także diazoksyd (34 przed oktreotydem, 23 w tym samym czasie lub po rozpoczęciu terapii oktreotydem, dla pozostałych nie podano danych). U 20 osób wykonano pankreatektomię, przy czym tylko dla 6 z nich podano datę jej wykonania (po rozpoczęciu leczenia oktreotydem). W trakcie badania zmarło 2 pacjentów (1 z powodu martwiczego zapalenia jelit, a 1 – niewydolności krążeniowo-oddechowej wtórnej do kariomiopatii, przewlekłej choroby płuc i sepsy).

Poważne działania niepożądane raportowano u 10 pacjentów, którzy przeżyli okres leczenia i 2, którzy zmarli (pacjenci doświadczyli więcej niż jedno poważne działanie niepożądane): hiperglikemię (3), zakrzepicę (2), powikłania z umiejscowieniem rurki G (1), niedotlenienie (3), nadciśnienie (1), hipoglikemię (3), napad padaczkowy (1), napad hipoglikemiczny (1), lipohipertrofię w miejscu wstrzyknięcia (1) i martwicze zapalenie jelit (1). Żaden pacjent z zakrzepowym poważnym działaniem niepożądanym nie otrzymał glukagonu (pacjenci z wrodzonym hiperinsulinizmem mają ryzyko zakrzepicy z powodu stosowania stałych cewników). Prawdopodobieństwo wystąpienia poważnego działania niepożądanego nie różniła się między wcześniej urodzonymi niemowlętami (<36 tygodni wieku ciążowego) w porównaniu z tymi urodzonymi we właściwym terminie (>36 tygodni wieku ciążowego) (p=0,74).

W badaniu 1 pacjent doświadczył martwiczego zapalenia jelit. Była to dziewczynka z nieobjawowym wrodzonym hiperinsulinizmem, która spędziła 4 dni na neonatologicznym oddziale intensywnej terapii; przyjęta w 2 tygodniu życia. Urodziła się w 39 tygodniu z masą ciała wynoszącą 3,5 kg (4,1 kg w momencie leczenia oktreotydem). Po zdiagnozowaniu, 2 dni przed przyjęciem do szpitala podano jej diazoksyd. Miała następujące choroby towarzyszące: przewód tętniczy, zespół zaburzeń oddechowych i blok sercowy typu 1. Leczone ją dożylnie dekstrozą, kontynuowano podawanie dożylnie glukagonu i diazoksydu. Leczenie diazoksydem rozpoczęto 2 dni przed oktreotydem i kontynuowano. Do innych przyjmowanych leków należały: dopamina, gentamycyna, wankomycyna, fentanyl, furosemid, atropina, cisatrakurium, glukonian wapnia, chlorek potasu i wodorowęglan sodu. Oktreotyd rozpoczęto podawać w dniu przyjęcia do szpitala w dawce 4 mcg/kg trzy razy dziennie podskórnie z całkowitym 3-dniowym trwaniem przyjęcia. Pacjentka miała zidentyfikowane 4 poważne działania niepożądane: niedotlenienie, niedociśnienie, hiperglikemię i martwicze zapalenie jelit, wszystkie pojawiły się 3 dni po przyjęciu. Jej hiperglikemię uznano za związaną z terapią (glukoza/glukagon).

W badaniu skalkulowano występowanie martwiczego zapalenia jelit przed (0/103 [95%CI: 0,0000; 0,0352]) i po podaniu oktreotydu (1/103 [95% CI: 0,0002; 0,0529]) w przypadku braku jego nawrotów. Częstość martwiczego zapalenia jelit w populacji generalnej noworodków urodzonych w terminie wynosi 0,0001 (95% CI: 0,00000; 0,0001) [Bolisetty 2000, Maayan-Metzger 2004].

<sup>3</sup> Ze względu na fakt, że znaczna część leczenia choroby składała się z żywności wysoko węglowodanowej, prawie wszyscy pacjenci rozwinęli otyłość przed terapią długo działającym analogiem somatostatyny.

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

### 3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania oktreotydu we wskazaniu: objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04-05.12.2018 r. w bazach medycznych: Medline (via PubMed), the Cochrane Library i Embase (via Ovid). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-45/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

- **Populacja:** pacjenci z objawami hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL (tj. innych niż hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit, i trzustki, np. rakowiaki z cechami zespołu rakowiaka oraz innych niż zaawansowane guzy neuroendokryne wywodzące się ze środkowej części prajelita (*midgut*) lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznające się w środkowej części prajelita),
- **Interwencja:** oktreotydy,
- **Komparator:** bez ograniczeń,
- **Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania oktreotydu w analizowanej populacji pacjentów,
- **Typ badań:** przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy,
- **Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

### 3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu Agencji włączono 4 przeglądy (Pusceddu 2016, Ito 2016, Mazziotti 2017, Riechelmann 2017) dotyczące stosowania analogów somatostatyny, w tym oktreotydu w leczeniu objawów hipersekcji u chorych na guzy neuroendokryne. Nie uwzględniono w nim przeglądu Chan 2017<sup>4</sup>, ponieważ dostępny był jedynie w postaci abstraktu.

### 3.2.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu i opis ich wyników

Badanie	Metodyka	Wyniki
<b>Ito 2016</b> <u>Źródła finansowania:</u> częściowo przez Intramural Digestive Disease Branch, NIDDK, NIH; konflikt interesu: brak	Przegląd literatury dotyczącej postępów, w tym zwiększenia dawki konwencjonalnych terapii (np. oktreotydu Lar) w leczeniu hipersekcji w guzach neuroendokrynych.  Przejrzane bazy: PubMed i Cochrane Library (z ostatnich 10 lat). Przeglądano także abstrakty ze spotkań dotyczących guzów neuroendokrynych.	Długo działające analogi somatostatyny (w tym oktreotydy Lar) suplementowane podczas przełomu podskórnym oktreotydem są standardem leczenia w kontrolowaniu głównych objawów rakowiaka, takich jak: biegunki, zacerwienia i astmy.  Większość dowodów na skuteczność postępów w kontrolowaniu wydzielania hormonów pochodzi z serii i raportów przypadków lub badań retrospektywnych. W dodatku kontrola objawów nie jest często pierwszorzędnym punktem końcowym i zazwyczaj badania są jednośrodkowe.
<b>Pusceddu 2016</b> <u>Źródła finansowania:</u> żadne; konflikt interesu: brak.	Przegląd literatury dotyczącej rakowiaka płuc.  Przejrzane bazy: PubMed, Embase, Cochrane Library, clinicaltrials.gov (nie podano okresu przeszukiwania). Przeglądano także referencje najważniejszych badań.	Leczenie analogami somatostatyny jest najczęstsze w I linii systemowego postępowania u pacjentów z rakowiakami płuc zaawansowanymi lub z przerzutami. W szczególności terapię tę stosuje się w guzach wydzielających hormony z objawami klinicznymi i ogólnie w dobrze zróżnicowanych guzach z niskim indeksem proliferacyjnym i pozytywnym SSTR (Filosso 2015a, Öberg 2012, Caplin 2015). Leczenie tymi środkami powoduje

<sup>4</sup> Chan DL., et al. Escalated dose somatostatin analogues (SSAs) in management of NETs: A systematic review. 2017

	<p>Zastosowane słowa, m.in.: rakowiaki płuc, typowe rakowiaki płuc, atypowe rakowiaki płuc, zespół rakowiaka, analogi somatostatyny.</p> <p>Nie stosowano ograniczeń na pierwszym etapie, w kolejnych uwzględniono tylko publikacje w języku angielskim.</p> <p>Uwzględniano RCT, meta-analizy, przeglądy systematyczne i badania kohortowe bardziej niż badania kliniczno-kontrolne, raporty i serie przypadków.</p> <p>Analizowano pełne teksty publikacji (abstrakty rozważano tylko, gdy nie było dostępu do pełnego tekstu) i oceniano najważniejsze informacje dotyczące leczenia rakowiaków płuc.</p>	<p>częściową odpowiedź w 5-10% przypadków, stabilną chorobę w 30-50% i poprawę objawów w 40-60% (Öberg 2012).</p>
<p><b>Mazziotti 2017</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> żadne; konflikt interesu: jeden z autorów przeglądu otrzymał honoraria od firmy Ipsen i Novartis – wykłady, doradztwo, granty.</p>	<p>Przegląd literatury dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa analogów somatostatyny w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi.</p> <p>Przejrane bazy: PubMed (lata: 1984-2017), clinicaltrials.gov. Przeglądano także referencje badań.</p> <p>Zastosowane słowa, m.in.: guzy neuroendokrynnymi, analogi somatostatyny.</p> <p>Uwzględniano badania w języku angielskim.</p>	<p>Zarówno oktreotyd Lar, jak i lanreotyd ATG, hamują wydzielanie amin (serotoniny) i peptydów w guzach neuroendokrynnych i pozwalają na stałą kontrolę objawów hipersekcji. Analogi somatostatyny mogą skutecznie kontrolować objawy u 40-60% pacjentów z guzami neuroendokrynnymi wydzielającymi hormony, chociaż pewna zmienność w klinicznej odpowiedzi może występować w związku z typem guza i różną ekspresją SSTR2 i SSTR5. W zespole rakowiaka analogi somatostatyny są skuteczne w kontrolowaniu zaczerwienienia i biegunki.</p> <p>Utratę kontroli nad objawami związanymi z hipersekcją po wstępnej odpowiedzi u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi przypisano tachyfilaksji. Tachyfilaksją występuje w ciągu 9-12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Co najmniej na początku tachyfilaksją może zostać odwrócona poprzez zwiększenie dawki analogów somatostatyny.</p> <p>Analogi somatostatyny pierwszej generacji są bardzo dobrze tolerowane jako terapia długoterminowa. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia i biegunki tłuszczowe, które są zazwyczaj łagodne i mijają po kilku tygodniach. Najważniejszym działaniem niepożądanym jest cholestaza z późniejszym ryzykiem (do 60%) wystąpienia kamicy pęcherzyka żółciowego. Profil bezpieczeństwa pozwala na utrzymanie akceptowalnej jakości życia i to jest szczególnie ważne u pacjentów guzami neuroendokrynnymi, którzy żyją i wymagają przedłużania terapii.</p>
<p><b>Riechelmann 2017</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> żadne; konflikt interesu: jeden z autorów przeglądu otrzymał zapłatę za konsultacje i honoraria od firmy Novartis i Ipsen, a dwóch innych – honoraria od firmy Novartis.</p>	<p>Przegląd literatury dotyczącej opornego zespołu rakowiaka.</p> <p>Przejrana baza: PubMed (do lutego 2016 r.). Przeglądano referencje badań. Uwzględniano także badania III fazy prezentowane na dużych spotkaniach onkologów w latach 2014-2015, pomimo tego że nie były opublikowane.</p> <p>Zastosowane słowa, m.in.: złośliwy zespół rakowiaka, analogi somatostatyny, oktreotyd, lanreotyd.</p> <p>Uwzględniano raporty przypadków, retrospektywne serie, kohorty obserwacyjne, badania kliniczne II i III fazy w języku angielskim, portugalskim i hiszpańskim.</p>	<p>Tachyfilaksja jest jednym z potencjalnych mechanizmów leżących u podstawy niepowodzenia w kontroli zespołu rakowiaka przez analogi somatostatyny (Hofland i Lamberts 2013). Chociaż właściwy mechanizm jest nieznan, tachyfilaksja jest podejrzewana, kiedy kontrola zespołu rakowiaka trwa tylko przez 2-3 tygodnie po podaniu analogów somatostatyny i pogarsza się przed następną iniekcją lub kiedy wystąpi ogólne zmniejszenie kontroli objawów. Powszechnym postępowaniem jest zwiększenie częstości podawania analogów somatostatyny do co 2 lub 3 tygodni. W małym badaniu II fazy wykazano, że wzrost częstości podawania analogów somatostatyny (oktreotydu Lar 30 mg) do co 21 dni prowadził do całkowitego lub częściowego złagodzenia objawów u odpowiednio 7 i 10 pacjentów (Ferolla 2012). Ważne jest także, aby ocenić czy nie ma problemów z absorpcją leku, takich jak fibroza w miejscu iniekcji. W sytuacji gdy objawy się powtórzą po zastosowaniu powyższej strategii, powszechnie stosuje się zwiększenie dawki analogów somatostatyny ponad te zarejestrowane w oparciu o opinie ekspertów i serie retrospektywne (Broder 2015).</p> <p>W jednym z największych serii przypadków, wśród 239 pacjentów z progresją (62% miało objawy progresji), którzy otrzymali oktreotyd Lar 30 mg 81% z nich doświadczyło poprawy w zaczerwienieniu, a 79% - poprawy w bieguncie po zwiększeniu pierwszej dawki do 40 mg lub 60 mg (Strosberg 2014). Jednak biorąc pod uwagę heterogeniczność populacji w badaniach i schematów podawania analogów somatostatyny, różne definicje progresji i niestandardowane miary korzyści klinicznej, niejasne pozostaje w jakim stopniu eskalacja dawki analogów somatostatyny przynosi korzyści pacjentom z opornym zespołem rakowiaka. W retrospektywnej serii (Al-Efra j 2015) zwiększenie dawki oktreotydu Lar do 40 lub 60</p>

		<p>mg u 37 pacjentów z opornym zespołem rakowiaka prowadziło do poprawy kontroli objawów (u 62% raportowano istotne zmniejszenie biegunki a u 91% zmniejszenie zaczerwienia) i redukcji poziomu 5-HIAA u 23% z nich; inne mniejsze badania oceniające podanie wysokich dawek analogów somatostatyny w opornym zespole rakowiaka, pokazywało podobne wyniki (Chadha 2009).</p> <p>Małe badania i raporty przypadków (Ricci 2000, Raderer 2001) sugerują poprawę w objawach w związku ze zmianą analogów somatostatyny (switching). W małym badaniu II fazy u 15 pacjentów z progresywnym NET z przerzutami po lanreotydzie 30 mg co 2 tygodnie, zmiana leczenia na oktreotyd 30 mg prowadziła do całkowitej biochemicznej i objawowej odpowiedzi odpowiednio u 41% i 82% (Ricci 2000). Wyniki te można wytłumaczyć różnym powinowactwem lanreotydu i oktreotydu do receptorów somatostatyny (Oberg 2004). Leki te mają różne farmakokinetyki, co może także tłumaczyć obserwacje, że jeden analog somatostatyny jest skuteczny po niepowodzeniu drugiego w opornym zespole rakowiaka.</p>
--	--	--

### 3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

#### Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL

W ramach oceny skuteczności klinicznej wykazano między innymi, że redukcja tempa infuzji glukozy w porównaniu do wartości początkowych dotyczyła od 60,0% do 64,7% pacjentów leczonych oktreotydem (opornych na terapię diazoksydem) odpowiednio z badań SCORCH study i SCORCH registry. U ponad połowy pacjentów z badania SCORCH registry w ciągu 4 tyg. terapii oktreotydem zaprzestano wlewu glukozy, a po osiągnięciu mediany okresu leczenia wynoszącej 21 dni wlew glukozy wycofano u prawie 90% pacjentów. Natomiast badania Vilarassa 2016 wskazało że całkowitą odpowiedź na leczenie oktreotydem uzyskało 23% pacjentów (uprzednio nieskutecznie leczonych alfa-glukozydazą, nifedypiną z werapamillem lub diazoksydem), a częściową odpowiedź u ok. 38% pacjentów. Należy natomiast zaznaczyć, że byli to pacjenci, u których hiperinsulinemia związana była z przeprowadzoną operacją bariatryczną. Badanie oceniające analogi somatostatyny (Steen 2017) wykazało, że u prawie 90% pacjentów po zastosowaniu długo działających SSA raportowano stabilizację glukozy we krwi do poziomu klinicznie akceptowalnego. U pozostałych pacjentów poziom glukozy nie utrzymywał się w 90% zakresie pomiarów, pomimo leczenia długo działającymi SSA.

W badaniach SCORCH raportowano od 30 do 47 zdarzeń niepożądanych, które uznano za możliwie związane z podaniem oktreotydu. Zdarzenia te najczęściej dotyczyły zaburzeń związanych z układem pokarmowym oraz nieprawidłowymi wynikami badań krwi i poziomu enzymów. W badaniu Steen 2017 po zastosowaniu długo działających SSA działania niepożądane raportowano u niemal 50% pacjentów. Przy czym u 11% działania niepożądane były przyczyną przerwania leczenia, m.in. z powodu podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych, który jednocześnie był najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym. W badaniu McMahon 2016 ciężkie działania niepożądane raportowano u około 10% pacjentów. Najczęściej raportowano hiper- i hipoglikemię, niedotlenienie oraz zakrzepicę. W czasie badania raportowano dwa zgony (jeden z powodu martwiczego zapalenia jelit i jeden z powodu kardiomiopatii i sepsy).

Wyniki przedstawione w poprzednich opracowaniach Agencji wskazywały na skuteczność oktreotydu między innymi w redukcji poziomu insuliny czy wyeliminowaniu zapotrzebowania na egzogenną glukozę. Przy czym należy zwrócić uwagę, że opracowanie z 2013 r. dotyczyło węższej populacji niż aktualnie omawiana (pacjentów poniżej 18 r.ż.), natomiast w opracowaniu z 2016 r. wyniki dotyczyły populacji kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS), pacjentów z marskością wątroby oraz osób z indukowaną przez glipizyd hipoglikemią. Ponadto, w ramach poprzednich opracowań nie zidentyfikowano dowodów wskazujących na stosowanie lanreotydu w ocenianym wskazaniu.

Głównymi ograniczeniami przedstawionej analizy skuteczności i bezpieczeństwa dotyczącej stosowania oktreotydu i lanreotydu w hiperinsulinizmie spowodowanym inną przyczyną niż określona w ChPL jest retrospektywny charakter większości opisywanych badań. Jedynie badanie SCORCH study ma charakter prospektywny, jednak jego ograniczeniem jest mała wielkość badanej grupy (N=5). W badaniach SCORCH nie wskazano wszystkich raportowanych zdarzeń niepożądanych, a jedynie te które rozważano jako związane z leczeniem oktreotydem. Ponadto, badania SCORCH study i SCORCH registry (Hosokawa 2017) dotyczą populacji japońskiej, natomiast Vilarassa 2016 jest badaniem przeprowadzonym w Hiszpanii.

Badanie Steen 2017 skuteczność profilu glikemii opierała się na podstawie interpretacji lekarza prowadzącego, ponieważ dane dotyczące ciągłej kontroli glikemii przed i podczas leczenia nie były dostępne dla wszystkich pacjentów. W badaniu poinformowano, że okazjonalnie prowadzono ciągły podskórny monitoring glukozy.

U większości pacjentów nie dokonywano pomiarów regularnie, tylko przez okres 5-7 dni. Jednak wszyscy pacjenci regularnie, każdego dnia monitorowali poziom glukozy we krwi z zastosowaniem urządzeń domowych. Urządzenia te nie były wystandaryzowane, a ich wybór zależał od miejscowej dostępności.

W ww. badaniu podkreślono, że oceniano w nim zarówno lanreotyd, jak i oktreotyd Lar, które różnią się farmakokinetyką, ale nie ma dostępnych danych, które wskazywałyby na różnice w ich skuteczności i bezpieczeństwie. Badanie to nie zostało zaprojektowane do wykazania wyższości jednego SSA nad drugim. W związku z czym nie wiadomo, który z nich jest bardziej preferowany u dzieci z wrodzonym hiperinsulinizmem.

W badaniu McMahon 2016 wskazano, że obejmuje ono małą próbę pacjentów do wykrycia pewnych działań niepożądanych, takich jak: martwicze zapalenie jelit. Autorzy badania nie mieli dostępu do szczegółów klinicznych, które mogłyby być optymalne w zakresie tego badania (np. jeżeli pojawiły się dalsze pytania dotyczące okresu obserwacji, zatwierdzony protokół badania nie pozwalał autorowi na powrót do dokumentacji pacjenta w celu uzyskania dodatkowych szczegółów). Dodatkowo podano, że badania nie zaprojektowano do oceny skuteczności oktreotydu u noworodków z wrodzonym hiperinsulinizmem.

### **Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL**

Według przeglądów odnalezionych w ramach niniejszej aktualizacji analogi somatostatyny, w tym oktreotyd, są skuteczną terapią w kontrolowaniu objawów hipersekcji u 40-60% osób z guzami neuroendokrynymi wydzielającymi hormony, w tym z rakowiakami, np. płuc. Analogi somatostatyny pozwalają na uzyskanie stabilnej choroby u 30-50% pacjentów i częściowej odpowiedzi u 5-10% chorych z rakowiakami płuc. Oktreotyd Lar stosowany w większych dawkach niż zarejestrowane u pacjentów z opornym zespołem rakowiaka pozwalają na poprawę w objawach, takich jak zaczerwienienie (u 81-91% z nich) i biegunka (u ok 62-79% z nich). Obserwowano także poprawę objawów przy zmianie między analogami somatostatyny, np. z lanreotydu na oktreotyd u pacjentów z progresywnym NET z przerzutami.

Najczęstsze działania niepożądane związane z analogami somatostatyny dotyczą układu żołądkowo-jelitowego (np. dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia, biegunki tłuszczowe). Najistotniejszym działaniem niepożądanym tych leków jest cholestaza, która może prowadzić do wystąpienia kamicy pęcherzyka żółciowego. Opisane powyżej działania niepożądane zawarto w Charakterystyce Produktu Leczniczego Sandostatin i Sandostatin Lar.

W poprzednich przeglądach Agencji odnaleziono dowody naukowe także wskazywały na skuteczność analogów somatostatyny, w tym oktreotydu, w kontrolowaniu objawów związanych z hipersekcją w guzach neuroendokrynych. Zidentyfikowane działania niepożądane analogów somatostatyny były zgodne z tymi wskazanymi w ChPL.

Warto zauważyć, że odnalezione przeglądy systematyczne są niskiej jakości, np. nie przedstawiono w nich charakterystyki uwzględnionych badań (wyjątkiem był przegląd Riechelmann 2017) ani ich oceny, a w przeglądzie Ito 2016 nie podano informacji o zastosowanych słowach kluczowych. W przeglądzie Riechelmann 2017 poinformowano, że w większości uwzględnione badania dotyczące leczenia opornego zespołu rakowiaka są małymi seriami retrospektywnymi, z heterogeniczną populacją, różnymi metodami pomiarów objawów i różnymi definicjami choroby. Mimo to podkreślono, że dla niektórych interwencji (np. analogów somatostatyny) wyniki między niekontrolowanymi badaniami a obserwacjami z praktyki klinicznej są spójne ze sobą.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Hosokawa 2017	Hosokawa Y, et al. Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism: a prospective, open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry, <i>Endocr J.</i> 2017 Sep 30;64(9):867-880
Ito 2016	Ito T., et al., Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies, <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> , 2016, DOI: 10.1080/14656566.2016.1236916
Mazziotti 2017	Mazziotti G., et al., Somatostatin analogs in the treatment of neuroendocrine tumors: current and emerging aspects, <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> , 2017, DOI: 10.1080/14656566.2017.1391217
McMahon 2017	McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD, Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism, <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf.</i> 2017 Jan;26(1):26-31.
Riechelmann 2017	Riechelmann RP., et al., Refractory carcinoid syndrome: a review of treatment options, <i>Ther Adv Med Oncol</i> 2017, Vol. 9(2) 127-137
Pusceddu 2016	Pusceddu S, et al., Diagnosis and management of typical and atypical lung carcinoids, <i>Crit Rev Oncol/Hematol</i> (2016), <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.02.009">http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.02.009</a>
van der Steen 2018	van der Steen I, et al. A Multicenter Experience with Long-Acting Somatostatin Analogues in Patients with Congenital Hyperinsulinism, <i>Horm Res Paediatr.</i> 2018;89(2):82-89
Vilarrasa 2016	Vilarrasa N, et al. Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery: Diagnosis and Management Experience from a Spanish Multicenter Registry <i>Obes Facts</i> 2016;9:41–51

### Rekomendacje kliniczne

ENETS 2016	Ramage J., et al., Consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms (NEN), <i>Neuroendocrinology</i> , 2016 (DOI:10.1159/000443166)
MGE 2017	Daver J., et al., Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors An Expert Statement, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , Vol. 69 , NO. 10, 2017
PSGN 2017	Colorectal neuroendocrine neoplasms — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours), <i>Endokrynologia Polska</i> , DOI: 10.5603/EP.2017.0019, Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017

### Pozostałe publikacje

ChPL Sandostatin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5999">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5999</a>
ChPL Sandostatin LAR	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin LAR <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9125">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9125</a>
ChPL Somatuline AUTOGEL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline AUTOGEL <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12893">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12893</a>
Opinia RP 32/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 32/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną octreotidum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Opinia RP 52/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 52/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną lanreotidum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
AOTM-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 neuroendokrynnych 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, data ukończenia: 21 stycznia 2016 r.
AOTM-OT-434-16/2013	Oktreotyd i lanreotyd w leczeniu objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych, 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, data ukończenia: 05 grudzień 2013 r.



AOTM-OT-434-  
15/2013

Oktreotyd, lanreotyd we wskazaniu: leczenie 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, data ukończenia: 5 grudnia 2013 r.

## 5. Załączniki

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

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu</b>								
Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	6021,54	6322,62	6430,15	6430,15	ryczałt	4,27
Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	4546,80	4774,14	4861,91	4822,61	ryczałt	42,50
<b>79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd</b>								
Sandostatin (oktreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	43,20	45,36	59,53	59,53	ryczałt	3,20
Sandostatin (oktreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	32,40	34,02	44,19	44,19	ryczałt	3,20
Sandostatin LAR (oktreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	2160,00	2268,00	2324,85	2305,85	ryczałt	22,20
Sandostatin LAR (oktreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	4320,00	4536,00	4621,20	4611,70	ryczałt	12,70

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

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

#### Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL

Tabela 5. Strategia wyszukiwania – EmBase (Ovid) – 29.11.2018 r.

Numer	Zapytanie	Liczba
#1	exp hyperinsulinism/	25389
#2	"hyperinsuli*".ab,kw,ti.	29158
#3	1 or 2	37262
#4	exp octreotide/	20577
#5	exp angiopeptin/	3406
#6	"sandostatin*".ab,kw,ti.	864
#7	"somatulin*".ab,kw,ti.	134
#8	"octreotid*".ab,kw,ti.	11389

Numer	Zapytanie	Liczba
#9	"lanreotid*" .ab,kw,ti.	1446
#10	4 or 6 or 8	22434
#11	5 or 7 or 9	3534
#12	10 or 11	23611
#13	3 and 12	810
#14	13 and 2016:2019.(sa_year).	143

Tabela 6. Strategia wyszukiwania – PubMed – 29.11.2018 r.

Numer	Zapytanie	Liczba
#1	Search "Hyperinsulinism"[Mesh]	81002
#2	Search hyperinsuli*	25883
#3	Search (octreotid*) OR sandostatin*	10061
#4	Search (lanreotid*) OR somatulin*	1022
#5	Search "lanreotide" [Supplementary Concept]	663
#6	Search "Octreotide"[Mesh]	7267
#7	Search angiopeptin	105
#8	Search ("Hyperinsulinism"[Mesh]) OR hyperinsuli*	92030
#9	Search (((angiopeptin) OR "Octreotide"[Mesh]) OR "lanreotide" [Supplementary Concept]) OR ((lanreotid*) OR somatulin*) OR ((octreotid*) OR sandostatin*)	10589
#10	Search ((("Hyperinsulinism"[Mesh]) OR hyperinsuli*) AND (((angiopeptin) OR "Octreotide"[Mesh]) OR "lanreotide" [Supplementary Concept]) OR ((lanreotid*) OR somatulin*)) OR ((octreotid*) OR sandostatin*)	341
#11	Search ((("Hyperinsulinism"[Mesh]) OR hyperinsuli*) AND (((angiopeptin) OR "Octreotide"[Mesh]) OR "lanreotide" [Supplementary Concept]) OR ((lanreotid*) OR somatulin*)) OR ((octreotid*) OR sandostatin*) Filters: Publication date from 2016/01/01	45

Tabela 7. Strategia wyszukiwania – The Cochrane Library – 29.11.2018 r.

Numer	Zapytanie	Liczba
#1	MeSH descriptor: [Hyperinsulinism] explode all trees	5595
#2	(hyperinsuli*):ti,ab,kw	2648
#3	MeSH descriptor: [Octreotide] explode all trees	642
#4	(octreotid*):ti,ab,kw	1292
#5	(sandostatin):ti,ab,kw	129
#6	(lanreotid*):ti,ab,kw	233
#7	(somatulin*):ti,ab,kw	21
#8	(angiopeptin):ti,ab,kw	171
#9	#1 or #2	7198
#10	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	1476
#11	#9 and #10	37
#12	data opubl kowania w The Cochrane Library: od 2016 r.	6

### **Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL**

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 04.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search (octreotide or Sandostatin)	10037

#2	Search "Octreotide"[Mesh]	7267
#3	Search (((octreotide or Sandostatin))) OR "Octreotide"[Mesh]	10037
#4	Search neuroendocrine	146933
#5	Search (tumor or tumour or carcinoma)	3717155
#6	Search (neuroendocrine) AND ((tumor or tumour or carcinoma))	36792
#7	Search "Neuroendocrine Tumors"[Mesh]	158881
#8	Search ("Neuroendocrine Tumors"[Mesh]) OR ((neuroendocrine) AND ((tumor or tumour or carcinoma)))	181103
#9	Search (((("Neuroendocrine Tumors"[Mesh]) OR ((neuroendocrine) AND ((tumor or tumour or carcinoma)))) AND (((octreotide or Sandostatin))) OR "Octreotide"[Mesh])	2690
#10	Search (((("Neuroendocrine Tumors"[Mesh]) OR ((neuroendocrine) AND ((tumor or tumour or carcinoma)))) AND (((octreotide or Sandostatin))) OR "Octreotide"[Mesh]) Filters: Publication date from 2016/01/01	414

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 04.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	octreotide	1328
#2	Sandostatin	141
#3	MeSH descriptor: [Octreotide] explode all trees	643
#4	#1 or #2 or #3	1363
#5	neuroendocrine	2307
#6	tumor or tumour or carcinoma	67713
#7	#5 and #6	840
#8	MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees	1880
#9	MeSH descriptor: [Carcinoma, Neuroendocrine] explode all trees	64
#10	#7 or #8 or #9	2585
#11	#4 and #10	204
#12	data opublikowania w The Cochrane Library: od 2016 r.	99

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 05.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp octreotide/ or octreotide.mp.	22732
#2	Sandostatin.mp.	2574
#3	1 or 2	22773
#4	neuroendocrine.mp.	70859
#5	(tumor or tumour or carcinoma).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	2726483
#6	4 and 5	41100
#7	exp neuroendocrine tumor/	73818
#8	exp neuroendocrine carcinoma/	2242
#9	6 or 7 or 8	88878
#10	3 and 9	6876
#11	10 and 2016:2019.(sa_year).	1183