



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Octreotidum

w leczeniu guzów typu tyreotropinoma oraz
kortykotropinoma przysadki (ICD-10: D44.3)

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

nr OT.4221.48.2022

Data ukończenia: 18.10.2022 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	5
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	6
3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	6
3.1.4. Informacje dodatkowe pochodzące z innych źródeł.....	6
4. Źródła.....	8
5. Załączniki.....	9
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	9
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	10

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 25 sierpnia 2022 r., znak PLR.07.23.2022.1.JKB Minister Zdrowia zlecił wydanie ponownej opinii, w tym, opracowania materiałów analitycznych na podstawie art. 31n pkt. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.). 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.37.2019¹, na podstawie którego została wydana pozytywna opinia Rady Przejrzystości nr 382/2019² z dnia 25.11.2019 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających oktreotydy we wskazaniu innym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) w przypadku guzów typu tyreotropinoma (ICD-10: D44.3). Jednocześnie w tej samej opinii Rada Przejrzystości uznała za niezasadną kontynuację refundacji we wskazaniu kortykotropinoma. Aktualnie oktreotydy jest refundowany w obydwu ocenianych wskazaniach, tj. przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) w przypadku guzów typu tyreotropinoma (w przypadkach innych niż określone w ChPL) oraz kortykotropinoma (zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia C.45.b).

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

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

¹ Sandostatin LAR (oktreotydy) we wskazaniu: przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma oraz kortykotropinoma (ICD-10: D44.3) Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/ot.4321.37.2019_oktreotydy.pdf

² Opinia Rady Przejrzystości nr 381/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku w sprawie substancji czynnej oktreotydy we wskazaniu pozarejestrycyjnym: przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma oraz kortykotropinoma (ICD-10: D44.3)

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_47_490_191125_o_381_oktreotydy_off_label_cykliczny.pdf

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 18.10.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych w celu odnalezienia aktualnych publikacji dotyczących leczenia nowotworu przysadki – guzów typu tyreotropinoma i kortykotropinoma.

Z uwagi na fakt, iż niniejszy raport jest aktualizacją raportu Agencji nr OT.4321.37.2019, poszukiwano dokumentów opublikowanych od 2019 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: „octreotide”, „sandostatin lar”, „carcinotropinoma”, „Cushing”, „thyreotropinoma”, „recommendations”, „guidelines” oraz „consensus”.

Przeszukano następujące źródła:

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

Ponadto, dokonano przeszukania bazy MEDLINE (przez Pubmed), wyszukiwarki internetowej, a także sprawdzano referencje w odnalezionych publikacjach. Pomimo to, nie odnaleziono żadnego nowego dokumentu odnoszącego się do leczenia nowotworu przysadki – guzów typu tyreotropinoma i kortykotropinoma.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania oktreotydu w ocenianym wskazaniu pozarejestryjnym. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.10.2022 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.37.2019. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 5.2.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja:

- pacjenci z guzami przysadki typu tyreotropinoma lub kortykotropinoma

Interwencja:

- oktreotyd podawany domięśniowo

Komparator:

- bez ograniczeń.

Punkty końcowe:

- właściwe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań:

- przeglądy systematyczne (z/bez metaanalizy),
- eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją lub bez randomizacji,
- badania obserwacyjne (prospektywne lub retrospektywne),
- w przypadku tyreotropinoma ≥ 10 pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję.

Inne:

- publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim,
- pełne teksty publikacji.
- Wykluczano doniesienia konferencyjne i rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oktreotydu w omawianym wskazaniu. W wyniku wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli jedynie dowody niższej jakości niż przedstawione w raporcie OT.434.28.2016. W aktualizacji raportu z 2019 roku (OT.4321.37.2019) również nie odnaleziono żadnych nowych dowodów spełniających kryteria włączenia.

Po dacie uprzednio przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedynie opisy przypadków, których nie włączono do szczegółowej analizy. Poniżej przedstawiono wybrane informacje odnoszące się do problemu decyzyjnego:

- **Yoon 2021**, w którym wykazano, że terapia długodziałającym oktreotydem spowodowała radykalne zmniejszenie wielkości TSHoma i ułatwiła kontrolę nad nadmiarem hormonów.
- **Tatsushima 2021**, w którym oktreotyd podano w okresie przed operacją, co pomogło obniżyć poziom TSH w surowicy, ale nie poziom hormonów tarczycy. Wyniki te były nietypowe dla pacjenta z TSHoma.
- **Kulshreshtha 2020**, gdzie wraz z rozpoznaniem guza wydzielającego TSH, rozpoczęto terapię oktreotydem. TFT znormalizował się w ciągu 4 dni od rozpoczęcia leczenia, wielkość guza zmniejszyła się o około 30% w ciągu 2 miesięcy terapii, a wielkość wola zmniejszyła się prawie o połowę po terapii oktreotydem. Stężenia anty-TPO, które początkowo były ujemne, stały się dodatnie w ciągu miesiąca od terapii oktreotydem, a FNAC wykazała zapalenie tarczycy. Według najlepszej wiedzy autorów publikacji jest to drugi opis przypadku rozwoju zapalenia tarczycy po leczeniu oktreotydem.
- **Fu 2020**, supresja oktreotydem przyczyniła się do skutecznego obniżenia TSH. Pacjentka przeszła endoskopową resekcję, badania hist-pat potwierdziły gruczolaka przysadki produkującego TSH.
- **Trummer 2020**, gdzie u pacjenta wykazano, że po leczeniu ektopowych TSH-PitNET oktreotydem przez 5 dni i normalizacji wolnej tyroksyny i trójiodotyroniny guz został bezpiecznie wycięty endoskopowo.
- **Ortiz 2020**, w którym po domięśniowej, pojedynczej dawce analogu somatostatyny o przedłużonym uwalnianiu (oktreotyd), poziom hormonów tarczycy w osoczu uległ normalizacji i po 7 tygodniach obserwacji wykazano znaczącą redukcję guza w kontroli MRI.

3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Nie odnaleziono dowodów naukowych w przedmiotowym zakresie.

3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dowodów naukowych w przedmiotowym zakresie.

3.1.4. Informacje dodatkowe pochodzące z innych źródeł

Profil bezpieczeństwa octanu oktreotydu na podstawie ChPL

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia oktreotydem należą zaburzenia ze strony żołądka i jelit, zaburzenia ze strony układu nerwowego, zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Do działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej podczas badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu należały: biegunka, bóle brzucha, nudności, gazy, bóle głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i zaparcia. Innymi, często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zawroty głowy, miejscowy ból, błotko żółciowe, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia hormonu pobudzającego tarczycę [TSH], zmniejszenie stężenia całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4), luźne stolce, zaburzenia tolerancji glukozy, wymioty, osłabienie i hipoglikemia.

Opis wybranych działań niepożądanych

- Wykazano, że analogi somatostatyny hamują kurczliwość pęcherzyka żółciowego i zmniejszają wydzielanie żółci, co może prowadzić do nieprawidłowości pęcherzyka żółciowego lub powstania błotka żółciowego. U 15 do 30% pacjentów, którym długotrwale podawano podskórną oktreotyd opisano powstawanie kamieni żółciowych. W populacji ogólnej częstość występowania kamieni żółciowych (w grupie wiekowej 40 do 60 lat) wynosi około 5 do 20%. Długotrwale podawanie wstrzyknięć oktreotydu o przedłużonym uwalnianiu pacjentom z akromegalią lub hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki wskazuje, że wstrzyknięcia oktreotydu o przedłużonym uwalnianiu nie zwiększają częstości tworzenia się kamieni żółciowych, w porównaniu z leczeniem podskórnym.
- Powstające kamienie żółciowe zwykle nie wywoływały objawów klinicznych; kamicę żółciową objawową należy leczyć metodą rozpuszczania kamieni żółciowych z wykorzystaniem kwasów żółciowych lub chirurgicznie.
- W rzadkich przypadkach niepożądane objawy ze strony żołądka i jelit mogą przypominać ostrą niedrożność jelit z postępującym rozdęciem brzucha, silnym bólem w nadbrzuszu, tkliwością brzucha i obroną mięśniową. Wiadomo, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony żołądka i jelit zmniejsza się z upływem czasu, w miarę kontynuowania leczenia.
- Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje alergiczne i nadwrażliwość. Reakcje te dotyczyły głównie skóry, rzadziej ust i dróg oddechowych. Odnotowano pojedyncze przypadki wstrząsu anafilaktycznego.
- U pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia oktreotydu często zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból, zaczerwienienie, krwotok, świąd, obrzęk lub stwardnienie; jednak w większości przypadków zdarzenia te nie wymagały interwencji klinicznej.
- Chociaż może zwiększyć się wydzielanie tłuszczu w kale, brak jest danych wskazujących, że długotrwale leczenie oktreotydem może prowadzić do niedoborów odżywiania z powodu złego wchłaniania pokarmu.
- Bardzo rzadko obserwowano ostre zapalenie trzustki, które występowało w pierwszych godzinach lub dniach podawania podskórnego oktreotydu i ustępowało po zaprzestaniu podawania leku. Ponadto, u pacjentów leczonych długotrwale oktreotydem podawanym podskórną obserwowano zapalenie trzustki wywołane kamicą żółciową.
- Częstym niepożądanym działaniem analogów somatostatyny jest bradykardia. Zarówno u pacjentów z akromegalią, jak i z rakowiakami obserwowano zmiany w EKG, takie jak wydłużenie odstępu QT, zmiany osi serca, wczesną repolaryzację, niski woltaż, zmiany załamka R, przejście załamka R w S, wczesną progresję załamek R oraz niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. Jednakże nie udowodniono związku tych zmian ze stosowaniem octanu oktreotydu, gdyż u wielu z tych pacjentów występują choroby serca, które mogą być przyczyną takich zmian.
- Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano małopłytkowość, zwłaszcza podczas leczenia wstrzykiwaniami oktreotydu (i.v.) u pacjentów z marskością wątroby oraz podczas leczenia wstrzykiwaniami oktreotydu o przedłużonym uwalnianiu. Jest to odwracalne po przerwaniu leczenia.

Komunikaty bezpieczeństwa URPL, EMA, FDA

W dniu 18.10.2022 r. przeszukano strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia nowych, aktualnych komunikatów dot. bezpieczeństwa. Nie odnaleziono komunikatów dot. stosowania oktreotydu o przedłużonym uwalnianiu we wskazaniach rejestracyjnych lub innych.

4. Źródła

Pozostałe publikacje

- ChPL Sandostatin LAR** Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin Lar (octan oktreatydu)
<https://rejistrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9126/characteristic>
(data dostępu: 18.10.2022 r.)
- ChPL Okteva** Charakterystyka Produktu Leczniczego Okteva (octan oktreatydu)
<https://rejistrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39729/characteristic>
(data dostępu: 18.10.2022 r.)
- Fu 2020** Fu J, Wu A, Wang X, Guan H. Concurrent Graves' Disease and TSH Secreting Pituitary Adenoma Presenting Suppressed Thyrotropin Levels: A Case Report and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Aug 6;11:523. doi: 10.3389/fendo.2020.00523. PMID: 32849306; PMCID: PMC7424009.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00523>
- Kulshreshtha 2020** Kulshreshtha B, Chopra A, Aggarwal A, Baxi K. Thyroiditis developing post initiation of octreotide in a case of tsh secreting tumor. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020 Jan-Mar;16(1):90-94. doi: 10.4183/aeb.2020.90. PMID: 32685045; PMCID: PMC7364009.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/32685045/>
- Ortiz 2020** Ortiz E, Peldoza M, Monnier E, Gejman R, Henriquez M, Barra MI, Gayoso R, Sapunar J, Villaseca M, Guzmán P. Ectopic pituitary adenoma of the TSH-secreting sphenoidal sinus with excellent response to somatostatin analogs. Theory of the embryogenesis and literature review from a clinical case. *Steroids*. 2020 Feb;154:108535. doi: 10.1016/j.steroids.2019.108535. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31704334.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039-128X\(19\)30225-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039-128X(19)30225-9)
- Tatsushima 2021** Tatsushima K, Takeshita A, Fukata S, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Takeuchi Y. Challenges in the functional diagnosis of thyroid nodules before surgery for TSH-producing pituitary adenoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021 Apr 1;2021:20-0221. doi: 10.1530/EDM-20-0221. Epub ahead of print. PMID: 33929339; PMCID: PMC8115409.
<https://edm.bioscientifica.com/doi/10.1530/EDM-20-0221>
- Trummer 2020** Trummer C, Reiher H, Theiler-Schwetz V, Pandis M, Gstettner C, Potzinger P, Keck T, Pieber TR, Lax S, Haybaeck J, Stepan V, Pilz S. Secondary Hyperthyroidism due to an Ectopic Thyrotropin-Secreting Neuroendocrine Pituitary Tumor: A Case Report. *Eur Thyroid J*. 2020 Feb;9(2):106-112. doi: 10.1159/000505020. Epub 2020 Jan 21. PMID: 32257960; PMCID: PMC7109380.
<https://etj.bioscientifica.com/doi/10.1159/000505020>
- Yoon 2021** Yoon JH, Choi W, Park JY, Hong AR, Kim SS, Kim HK, Kang HC. A challenging TSH/GH co-secreting pituitary adenoma with concomitant thyroid cancer; a case report and literature review. *BMC Endocr Disord*. 2021 Aug 30;21(1):177. doi: 10.1186/s12902-021-00839-x. PMID: 34461869; PMCID: PMC8404254.
<https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-021-00839-x>

5. Załączniki

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

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1026.0, analogi somatostatyny							
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	588,80	bezpłatny	0
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	1177,59	bezpłatny	0
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	1766,39	bezpłatny	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2ml	05909990459711	560,76	588,80	588,80	bezpłatny	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2m	05909990459612	1121,53	1177,61	1177,59	bezpłatny	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2ml	05909990459513	1682,28	1766,39	1766,39	bezpłatny	0

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 18.10.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#28	Search (((((octreotide[Title/Abstract]) OR Octreotide[MeSH Terms]) OR "sandostatin lar"[Title/Abstract])) AND (((((pituitary[Title/Abstract]) AND (((((tumor[Title/Abstract]) OR tumour[Title/Abstract]) OR adenoma*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR carcinoma[MeSH Terms]) OR cancer[Title/Abstract]))) AND (((((((TSH[Title/Abstract]) OR ACTH[Title/Abstract]) OR "thyroid-stimulating hormone"[Title/Abstract]) OR "thyroid\$stimulating hormone"[Title/Abstract]) OR "adrenocorticotrophic hormone"[Title/Abstract]) OR "adrenocorticotrophic hormone"[Title/Abstract]) OR "adrenocorticotrophic hormone"[MeSH Terms]) OR corticotropin[Title/Abstract]) OR thyrotropin[Title/Abstract]) OR thyrotropin[MeSH Terms]))	283
#27	Search (((pituitary[Title/Abstract]) AND (((((tumor[Title/Abstract]) OR tumour[Title/Abstract]) OR adenoma*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR carcinoma[MeSH Terms]) OR cancer[Title/Abstract]))) AND (((((((TSH[Title/Abstract]) OR ACTH[Title/Abstract]) OR "thyroid-stimulating hormone"[Title/Abstract]) OR "thyroid\$stimulating hormone"[Title/Abstract]) OR "adrenocorticotrophic hormone"[Title/Abstract]) OR "adrenocorticotrophic hormone"[Title/Abstract]) OR "adrenocorticotrophic hormone"[MeSH Terms]) OR corticotropin[Title/Abstract]) OR thyrotropin[Title/Abstract]) OR thyrotropin[MeSH Terms])	5 662
#26	Search (((((((TSH[Title/Abstract]) OR ACTH[Title/Abstract]) OR "thyroid-stimulating hormone"[Title/Abstract]) OR "thyroid\$stimulating hormone"[Title/Abstract]) OR "adrenocorticotrophic hormone"[Title/Abstract]) OR "adrenocorticotrophic hormone"[Title/Abstract]) OR "adrenocorticotrophic hormone"[MeSH Terms]) OR corticotropin[Title/Abstract]) OR thyrotropin[Title/Abstract]) OR thyrotropin[MeSH Terms]	120 778
#25	Search thyrotropin[MeSH Terms]	31 234
#24	Search thyrotropin[Title/Abstract]	17 408
#23	Search corticotropin[Title/Abstract]	17 931
#22	Search "adrenocorticotrophic hormone"[MeSH Terms]	49 359
#21	Search "adrenocorticotrophic hormone"[Title/Abstract]	8 329
#20	Search "adrenocorticotrophic hormone"[Title/Abstract]	41
#19	Search "thyroid\$stimulating hormone"[Title/Abstract]	12 422
#18	Search "thyroid-stimulating hormone"[Title/Abstract]	12 422
#17	Search ACTH[Title/Abstract]	40 208
#16	Search TSH[Title/Abstract]	30 395
#13	Search (pituitary[Title/Abstract]) AND (((((tumor[Title/Abstract]) OR tumour[Title/Abstract]) OR adenoma*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR carcinoma[MeSH Terms]) OR cancer[Title/Abstract])	26 717
#12	Search (((((tumor[Title/Abstract]) OR tumour[Title/Abstract]) OR adenoma*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR carcinoma[MeSH Terms]) OR cancer[Title/Abstract])	2 814 385
#11	Search cancer[Title/Abstract]	1 618 727
#10	Search carcinoma[MeSH Terms]	623 807
#9	Search carcinoma*[Title/Abstract]	641 280
#8	Search adenoma*[Title/Abstract]	82 982
#7	Search tumour[Title/Abstract]	204 343
#6	Search tumor[Title/Abstract]	1 100 023
#5	Search pituitary[Title/Abstract]	130 150
#4	Search ((octreotide[Title/Abstract]) OR Octreotide[MeSH Terms]) OR "sandostatin lar"[Title/Abstract]	10 223
#3	Search "sandostatin lar"[Title/Abstract]	117
#2	Search Octreotide[MeSH Terms]	7 424
#1	Search octreotide[Title/Abstract]	7 640

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 18.10.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	octreotide.ab,kw,ti.	11 763
2	octreotide.af.	23 577
3	sandostatin lar.ab,kw,ti.	221
4	(octreotide or octreotide or sandostatin lar).ab,kw,ti.	11 840
5	pituitary.ab,kw,ti.	107 877
6	"tumor* ".ab,kw,ti.	1 709 661
7	"tumour* ".ab,kw,ti.	325 567
8	"adenoma* ".ab,kw,ti.	96 846
9	"carcinoma* ".ab,kw,ti.	758 493
10	carcinoma.af.	972 468
11	("tumor* " or "tumour* " or "adenoma* " or "carcinoma* " or carcinoma).ab,kw,ti.	2 382 611
12	(pituitary or ("tumor* " or "tumour* " or "adenoma* " or "carcinoma* " or carcinoma)).ab,kw,ti.	2 461 508
13	TSH.ab,kw,ti.	37 407
14	ACTH.ab,kw,ti.	28 623
15	thyroid-stimulating hormone.ab,kw,ti.	14 203
16	adrenocorticotrophic hormone.ab,kw,ti.	8 078
17	corticotropin.ab,kw,ti.	14 474
18	thyrotropin.ab,kw,ti.	13 240
19	thyrotropin.af.	61 067
20	corticotropin.af.	57 432
21	(TSH or ACTH or thyroid-stimulating hormone or adrenocorticotrophic hormone or corticotropin or thyrotropin or thyrotropin or corticotropin).ab,kw,ti.	87 876
22	((pituitary or ("tumor* " or "tumour* " or "adenoma* " or "carcinoma* " or carcinoma)) and (TSH or ACTH or thyroid-stimulating hormone or adrenocorticotrophic hormone or corticotropin or thyrotropin or thyrotropin or corticotropin)).ab,kw,ti.	30 853
23	((octreotide or octreotide or sandostatin lar) and ((pituitary or ("tumor* " or "tumour* " or "adenoma* " or "carcinoma* " or carcinoma)) and (TSH or ACTH or thyroid-stimulating hormone or adrenocorticotrophic hormone or corticotropin or thyrotropin or thyrotropin or corticotropin))).ab,kw,ti.	589

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 18.10.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	octreotide):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 506
#2	MeSH descriptor: [Octreotide] explode all trees	658
#3	sandostatin lar	68
#4	#1 OR #2 OR #3	1 516
#5	pituitary	4 840
#6	tumor*	65 701
#7	tumour*	13 028
#8	adenoma*	3 813
#9	carcinoma*	40 588
#10	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	12 428
#11	6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	101 505
#12	#5 AND #11	622
#13	TSH	2 292
#14	ACTH	2 308
#15	thyroid-stimulating hormone	871
#16	adenocorticotrophic hormone	4
#17	adrenocorticotrophic hormone	1 764
#18	corticotropin	1 179
#19	thyrotropin	1 953
#20	MeSH descriptor: [Adrenocorticotrophic Hormone] explode all trees	1 417
#21	MeSH descriptor: [Thyrotropin] explode all trees	837
#22	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	6 359
#23	#12 AND #22	136
#24	#4 AND #23	7