



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lanreotyd

we wskazaniami:

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

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

Raport nr: OT.422.1.30.2024

(Aneks do opracowania nr: OT.4221.24.2021)

Data ukończenia: 2 sierpnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane określone **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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane określone **kolorem szarym** 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane określone **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 2022 r., poz. 902) 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.

Wykaz wybranych skrótów

NET	guz neuroendokrynnny (ang. Neuroendocrine tumor)
SSTR	receptory somatostatyny (ang. somatostatin receptor)
SSA	analogi somatostatyny (ang. somatostatin analogs)
LAN	lanreotyd
OKT	oktreotyd
CHI	wrodzony hiperinsulinizm (ang. congenital hyperinsulinism)
HH	hipoglikemia hiperinsulemiczna (ang. hyperinsulinemic hypoglycemia)
UDCA	kwas ursodeoksycholowy (ang. ursodeoxycholic acid)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CZN	Cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
fiol.	fiolka
GTIN	GTIN - Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Classification of Diseases)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PO	Poziom odpłatności
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	7
2.1. Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL	7
2.2. Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL	8
3. Wskazanie dowodów naukowych	11
3.1. Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL	11
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	11
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
3.2. Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL	14
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy	14
3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	14
3.3. Podsumowanie	15
4. Źródła	16
5. Załączniki	17
5.1. Wykaz refundowanych technologii medycznych	17
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	18
5.2.1. Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL	18
5.2.2. Objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL	19

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 2024 r., poz. 930, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację do opracowania nr OT.4221.24.2021 (będącego aktualizacją opracowania nr OT.4321.19.2018). Na podstawie ww. opracowania dla lanreotydu we wskazaniu hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL wydano negatywną opinię Rady Przejrzystości (nr 130/2021), dla oktreotydu we wskazaniach hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL oraz objawy hipersekrecji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL wydano opinię pozytywną (nr 131/2021).

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Szczegóły dotyczące ostatnich opinii wydanych przez Radę Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinie RP
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 130/2021 z dnia 6 września 2021 roku*</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną lanreotidum we wskazaniach pozarejestacyjnych: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W przypadku otyłości zwiększenie masy tłuszczowej prowadzi do insulinooporności i hiperinsulinizmu ze wszystkimi konsekwencjami klinicznymi, w tym zwiększeniem łaknienia, co często prowadzi do wytworzenia i narastania mechanizmu błędnego koła otyłość – insulinooporność. W rezultacie dochodzi do kompensacyjnego wzrostu wydzielania insuliny. U dorosłych hiperinsulinizm może mieć źródło w nadmiernej sekrecji insuliny, np. przez guz trzustki – insulinomę. Natomiast u dzieci najważniejszą przyczyną hipoglikemii we wczesnym dzieciństwie jest wrodzony hiperinsulinizm, który obejmuje różne defekty genetyczne, manifestujące się klinicznie objawami spowodowanymi hipoglikemią, której towarzyszy nasiloną sekrecją insuliny.</p> <p>Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Jest on inhibitorem różnych funkcji endokrynnych, neuroendokrynnych, egzokrynnych i parakrynnych. Wykazuje ogólne działanie hamujące czynność zewnątrzwydzielniczą. W świetle badań farmakologicznych może hamować wydzielanie insuliny.</p> <p>Stosownie do ChPL, lanreotyd jest stosowany w długotrwałym leczeniu chorych na akromegalię, leczeniu objawów związanych z akromegalią, leczeniu guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych oraz leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi. Produktu nie zaleca się stosować u dzieci i młodzieży z powodu braku danych dotyczących jego bezpieczeństwa i skuteczności.</p> <p>Zakres wskazań objętych refundacją leku Somatuline Autogel to: akromegalia; leczenie objawów hipersekrecji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowotrzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami. Dodatkowo, refundacja objęte jest wskazanie pozarejestacyjne: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL.</p> <p>Rada Przejrzystości kilkakrotnie oceniała produkty zawierające substancję czynną lanreotidum we wskazaniach pozarejestacyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w opinii z dnia 9 grudnia 2013 r. (nr 339/2013) negatywnie odniesiono się do dalszego finansowania leku we wskazaniu: leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia (ze względu brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lanreotydu u dzieci do 18 roku życia); • w opinii z dnia 9 grudnia 2013 r. (nr 339/2013) negatywnie odniesiono się do dalszego finansowania leku we wskazaniu: leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia (ze względu brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lanreotydu u dzieci do 18 roku życia); • w opinii z dnia 30 grudnia 2013 r. (nr 403/2013) uznano zasadność finansowania leku w zakresie wskazania: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL (w uzasadnieniu wskazano, że lek jest skuteczny w tym wskazaniu; trudna jest interpretacja, czy jest to stosowanie poza wskazaniem, gdyż w zasadzie jedyną nowotworową przyczyną hiperinsulinizmu jest insulinoma, czyli guz endokryny z komórek beta trzustki, co w zasadzie pokrywa się ze wskazaniami z ChPL); • w opinii z dnia 1 lutego 2016 roku (nr 52/2016) uznano za niezasadne objęcie refundacją leku we wskazaniu: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; jednocześnie zaznaczono, że Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku we wskazaniu: hiperinsulinizm w chorobach nowotworowych (w uzasadnieniu podniesiono, że lek może być skuteczny w tym wskazaniu; fakt, że lek jest stosowany w przypadkach hiperinsulinemii spowodowanej inną przyczyną niż

Nr i data wydania	Opinie RP
	<p>zapisana w ChPL, np. w niektórych chorobach nowotworowych, sprawia trudność w określeniu czy jest to stosowanie poza wskazaniami);</p> <ul style="list-style-type: none"> • w opinii z dnia 20 grudnia 2018 r. (nr 335/2018) uznano za zasadną kontynuację refundacji leku we wskazaniu: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL (w uzasadnieniu powołano się na poprzednią opinię oraz nowe przeglądy piśmiennictwa dotyczące stosowania analogów somatostatyny). <p>W ramach obecnie dokonanej aktualizacji przeglądu nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lanreotydu w ocenianym wskazaniu. W ramach tego oraz wcześniejszych opracowań Agencji nie odnaleziono również rekomendacji odnoszących się do stosowania ocenianej technologii, zarówno u dzieci, jak i dorosłych.</p> <p>W ocenie Rady Przejrzystości stosowanie leków zawierających substancję czynną lanreotidum w leczeniu hiperinsulinizmu jako objawu związanego z guzami neuroendokrynnymi należy do wymienionych w obwieszczeniu refundacyjnym wskazań zgodnych z ChPL.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 131/2021 z dnia 6 września 2021 roku**</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną octreotidum we wskazaniach pozarejestacyjnych: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL oraz objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W wyniku aktualizacji przeglądów systematycznych 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).</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Aktualnie prezentowane wyniki badań, podobnie jak poprzednie przeglądy dowodów naukowych wskazują na skuteczność oktreotydu, w kontrolowaniu objawów związanych z hipersekcją w guzach neuroendokrynnych oraz na uzyskanie stabilizacji choroby.</p>

* https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_42_246_06092021_o_130_lanreotidum_off-label_cykl_zacz.pdf (data dostępu: 29.07.2024 r.)

** https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_42_247_06092021_o_131_octreotidum_off-label_cykl_zacz.pdf (data dostępu: 29.07.2024 r.)

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

2.1. Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL

W dniu 30.07.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu nr OT.4221.24.2021 z 1 września 2021 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.es-e-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>);
- inne: Trip Database (<https://www.tripdatabase.com>).

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

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (<https://www.google.com/>).

W ramach powyższego wyszukiwania odnaleziono wytyczne międzynarodowe (De Leon 2024) oraz wytyczne stanowiące konsensus praktyki w Wielkiej Brytanii (Shaikh 2023).

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – hiperinsulinizm

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
De Leon 2024 (Międzynarodowe)	<p>Międzynarodowe wytyczne diagnostyki i leczenia hiperinsulinizmu</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celem leczenia hiperinsulinizmu jest utrzymanie stężenia glukozy w osoczu w normie (70–100 mg/dL (3.9–5.6 mmol/L) [Grade 1⊕⊕]; • W ramach leczenia wstępnego linii zalecane jest podawanie dożylnych wlewów glukozy (dekstrozy) u pacjentów neonatologicznych [Grade 1⊕⊕⊕]; • W ramach leczenia I linii zalecane jest stosowanie diazoksydu u pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą hiperinsulinizmu [Grade 1⊕⊕⊕]; • W ramach II linii leczenia sugerowane jest stosowanie analogów somatostatyny u pacjentów pediatrycznych z hiperinsulinizmem, którzy nie odpowiadają na leczenie diazoksydem, bądź nie może on być zastosowany ze względu na działania uboczne lub inne przeciwwskazania [Grade 2⊕⊕]; • Niezalecane jest stosowanie leków o niepotwierdzonej skuteczności (m.in. nifedypiny, sirolimusu) o ile nie stanowi to terapii w ramach zatwierzonego protokołu badania klinicznego [Grade 2⊕⊕]; • W przypadku braku kontroli choroby po zastosowaniu leczenia farmakologicznego u pacjentów pediatrycznych sugerowana jest suplementacja węglowodanów w celu kontroli glikemii [Grade 2⊕⊕]. <p><i>Siła zaleceń: skala GRADE</i></p> <p>⊕⊕⊕⊕ <i>Wysoka – dalsze wyniki badań prawdopodobnie nie zmienią oceny szacowanego efektu;</i></p> <p>⊕⊕⊕ <i>Umiarkowana – dalsze wyniki badań prawdopodobnie mogą wpłynąć na ocenę szacowanego efektu (w tym mogą zmienić wnioskowanie);</i></p> <p>⊕⊕ <i>Niska – jest bardzo prawdopodobne, iż dalsze wyniki badań wpłyną na ocenę szacowanego efektu (w zmianę wnioskowania);</i></p> <p>⊕ <i>Bardzo niska – opisany efekt wiąże się z bardzo dużą niepewnością.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p style="text-align: center;">Shaikh 2023 (Wielka Brytania)</p>	<p>Krajowy konsensus – leczenie wrodzonego hiperinsulinizmu</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukagon – w ramach leczenia doraźnego (domięśniowo) lub we wlewie dożylnym. • Diazoksyd – w ramach leczenia I linii, u pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą hiperinsulinizmu • Oktreotyd – w ramach II linii terapii u pacjentów pediatrycznych z hiperinsulinizmem, którzy nie odpowiadają na leczenia diazoksydem. <p><i>Siła zaleceń: nie podano</i></p>

Odnalezione wytyczne (De Leon 2024 oraz Shaikh 2023) odnoszą się do leczenia hiperinsulinizmu u pacjentów pediatrycznych. W ramach leczenia wstępnego wytyczne wskazują na zasadność podawania glukozy/glukagonu w celu doraźnej kontroli glikemii. W ramach leczenia I linii u pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą hiperinsulinizmu zalecany jest diazoksyd.

Wytyczne zalecają stosowanie oktreotydu (Shaikh 2023) oraz ogółem analogów somatostatyny (De Leon 2024) w ramach II linii terapii u pacjentów pediatrycznych z hiperinsulinizmem, którzy nie odpowiadają na leczenia diazoksydem. Zalecenia te są zgodne z uwzględnionymi we wcześniejszych opracowaniach, jedyna różnica dotyczyła publikacji De Leon 2024, gdzie wskazano analogi somatostatyny, do której zaliczają się zarówno lanreotyd jak i oktreotyd (we wcześniejszych opracowaniach w wytycznych odnoszono się wyłącznie do oktreotydu).

W ramach niniejszego oraz wcześniejszych opracowań nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do stosowania ocenianych technologii u dorosłych.

W wytycznych uwzględnionych we wcześniejszych opracowaniach AOTM-434-15/2013, AOTM-OT-434-45/2015 (w opracowaniach OT.4221.24.2021 oraz OT.4321.19.2018 nie odnaleziono wytycznych klinicznych innych niż wskazane w poprzednich opracowaniach Agencji), wskazywano, iż oktreotyd jest najczęściej zalecany jako lek II rzutu w leczeniu hiperinsulinemii (szczególnie w hipoglikemii hiperinsulinemicznej, po niepowodzeniu leczenia diazoksydem) u pacjentów poniżej 18 r.ż.

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

W dniu 30.07.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu nr OT.4221.24.2021 z 1 września 2021 r.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne – PTE (<http://www.ptendo.org.pl/strony/41-wytyczne-pt.html>), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK (<http://onkologia.zalaczenia.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).
- Amerykańskie: North American Neuroendocrine Tumor Society – NANETS,
- inne: Trip Database (<https://www.tripdatabase.com>).

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne amerykańskie (NCCN 2024) leczenia guzów neuroendokrynnych w obrębie przewodu pokarmowego, płuc i grasicy oraz hiszpańskie (SEOM 2022) dotyczące diagnostyki i leczenia guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego, trzustki oraz płuc.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – hiperinsulinizm

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>NCCN 2024 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Leczenie guzów neuroendokrynych w obrębie przewodu pokarmowego, płuc i grasicy. <u>Postępowanie w guzach płuc i grasicy (choroba lokoregionalnej, nieoperowalna):</u> Leczenie I linii obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwacja (w przypadku braku objawów), • ewerolimus, • oktreotyd LAR (długo działający) lub lanreotyd – w przypadku pacjentów SSTR+ (obecność receptorów somatostatyny) lub w przypadku występowania objawów hormonalnych, • temozolomid ± kapecytabina, • radioterapia molekularna. <p>Leczenie II linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym (preferowane), • zmiana na inną terapię wymienioną w ramach leczenia I linii, • należy rozważyć terapię radionuklidami receptora peptydowego (PRRT) + lutet Lu 177 (u pacjentów SSTR+ i progresji po terapii na oktreotydem LAR / lanreotydem). <p><u>Postępowanie w guzach płuc i grasicy (choroba przerzutowa):</u> Leczenie I linii obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów bezobjawowych lub z niskim obciążeniem choroby oraz guzem typowym <ul style="list-style-type: none"> ○ obserwację (w przypadku braku objawów), ○ oktreotyd LAR (długo działający) lub lanreotyd – w przypadku pacjentów SSTR+ (obecność receptorów somatostatyny) lub w przypadku występowania objawów hormonalnych, • U pacjentów ze znacznym obciążeniem choroby oraz guzem typowym, guzem nietypowym, progresją choroby i chorobą objawową: <ul style="list-style-type: none"> ○ udział w badaniu klinicznym (preferowane), ○ obserwacja, ○ terapie systemowe, ○ leczenie miejscowe. <p><i>Jeśli nie wskazano inaczej, zalecenia mają kategorię 2A</i> <u>Kategorie dowodów:</u> <i>1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</i></p>
<p>SEOM 2022 (Hiszpania)</p>	<p>Wytyczne diagnostyki i leczenia guzów neuroendokrynych p. pokarmowego, trzustki oraz płuc. <u>Leczenie objawów hormonalnych</u> SSA są leczeniem z wyboru w nieoperacyjnym funkcjonującym przerzutowym nowotworze neuroendokrynym (I, A). Stosowanie analogów somatostatyny (SSA) jest podstawą objawowego leczenia, z obserwowalną szybką ulgą kliniczną już po pierwszych iniekcjach (z późniejszą poprawą i stabilizacją od czwartej dawki). SSA zmniejszają biegunkę (do 75%) i uderzenia gorąca (do 81%) oraz kontrolują objawy u ponad 90% pacjentów z glukagonomami, guzami wydzielającymi wazoaktywny peptyd jelitowy i guzami somatostatynowymi, 80% pacjentów z guzami żołądka, typowym i atypowym zespołem rakowiaka oraz u 50% pacjentów z insulinomą. Jednak SSA mogą nasilać hipoglikemię i hamować hormony przeciw regulacyjne u pacjentów z insulinomą, ponieważ połowa z nich nie wykazuje ekspresji SSTR2. Diazoksyd jest lekiem z wyboru w tych przypadkach. Stosowanie SSA może wpłynąć na poprawę w innych rzadkich zespołach hormonalnych takich jak paraneoplastyczny zespół Cushinga, produkcja białka związanego z parathormonem przytarczyc (PTHrP), ektopowe wydzielanie ACTH i osteomalacja spowodowana zespołem Cushinga. U pacjentów z bardzo nasilonymi objawami krótko działający oktreotyd w dawce 500 µg/dobę podany w 2 dawkach w ciągu pierwszych 2 tygodni (następnie eskalacja dawki indywidualnie do momentu ustąpienia objawów) może przyczynić się do szybszego złagodzenia objawów. Do 20-40% nowotworów neuroendokrynych staje się opornych na SSA, a inne terapie celowane, takie jak ewerolimus (np. w insulinomii), chemioterapia lub PRRT, mogą przyczynić się do poprawy klinicznej. Ester etylowy telotristatu jest wskazany w leczeniu biegunki związanej z zespołem rakowiaka u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą SSA.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																				
	<p>Interferon może stanowić alternatywę w ramach leczenia drugiego wyboru, w przypadku nieskuteczności leczenia SSA ze względu na ich niekorzystny profil działań niepożądanych.</p> <p>Kolejną alternatywą, w przypadku oporności objawów na leczenie jest modyfikacja dawkowania SSA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eskalacja dawki, chociaż istnieją pewne dowody na to, że receptory somatotropiny mogą nasycić się dawką oktreotydu LAR wynoszącą 60 mg lub większą, więc wyższe dawki mogą wiązać się z marginalnymi korzyściami; • skrócenie odstępu między dawkami z 28 do 21 lub 14 dni; • dodatkowe doraźne podanie oktreotydu lub lanreotydu; • zastosowanie podania oktreotydu w ciągłym wlewie. <div data-bbox="427 593 1433 1019" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">Systemic treatment of hormone-related syndromes</p> <p style="text-align: center;">Consider: Cytoreduction and debulking therapies</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Carcinoid syndrome</td> <td style="text-align: center;">Insulinoma</td> <td style="text-align: center;">Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma)</td> <td style="text-align: center;">Glucagonoma, WDHA syndrome (VIPoma) and somatostatinoma</td> <td style="text-align: center;">Paraneoplastic PTHrP production, ectopic ACTH secretion</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">SSA</td> <td style="text-align: center;">DIAZOXIDE</td> <td style="text-align: center;">SSA + high doses PPI</td> <td style="text-align: center;">SSA</td> <td style="text-align: center;">SSA</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Refractory disease</td> <td style="text-align: center;">Other alternatives</td> <td style="text-align: center;">Other alternatives</td> <td style="text-align: center;">Refractory disease</td> <td style="text-align: center;">Refractory disease</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1) Telotristat ethyl 2) Shortening SSA injection interval or increase dose 3) Interferon alpha</td> <td style="text-align: center;">Everolimus (hyperglycaemic action) SSA (hipoglycaemic risk)</td> <td style="text-align: center;">SSA + Histamine-2 receptor antagonists (high doses every 4-6h)</td> <td style="text-align: center;">1) Shortening SSA injection interval or increase dose 2) Interferon alpha</td> <td style="text-align: center;">Lack of evidence</td> </tr> </table> </div> <p>Fig. 2 Systemic treatment of hormone-related syndromes. SSA somatostatin analogs, PPI proton-pump inhibitors, WDHA watery diarrhea, hypokalaemia, achlorhydria, PTHrP parathyroid hormone-related protein, ACTH adrenocorticotropic hormone</p>	Carcinoid syndrome	Insulinoma	Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma)	Glucagonoma, WDHA syndrome (VIPoma) and somatostatinoma	Paraneoplastic PTHrP production, ectopic ACTH secretion	SSA	DIAZOXIDE	SSA + high doses PPI	SSA	SSA	Refractory disease	Other alternatives	Other alternatives	Refractory disease	Refractory disease	1) Telotristat ethyl 2) Shortening SSA injection interval or increase dose 3) Interferon alpha	Everolimus (hyperglycaemic action) SSA (hipoglycaemic risk)	SSA + Histamine-2 receptor antagonists (high doses every 4-6h)	1) Shortening SSA injection interval or increase dose 2) Interferon alpha	Lack of evidence
Carcinoid syndrome	Insulinoma	Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma)	Glucagonoma, WDHA syndrome (VIPoma) and somatostatinoma	Paraneoplastic PTHrP production, ectopic ACTH secretion																	
SSA	DIAZOXIDE	SSA + high doses PPI	SSA	SSA																	
Refractory disease	Other alternatives	Other alternatives	Refractory disease	Refractory disease																	
1) Telotristat ethyl 2) Shortening SSA injection interval or increase dose 3) Interferon alpha	Everolimus (hyperglycaemic action) SSA (hipoglycaemic risk)	SSA + Histamine-2 receptor antagonists (high doses every 4-6h)	1) Shortening SSA injection interval or increase dose 2) Interferon alpha	Lack of evidence																	
	<p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A – Silne dowody na poparcie rekomendacji stosowania</p> <p>B – Umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji stosowania</p> <p>C – Słabe dowody na poparcie rekomendację stosowania</p> <p>D – Umiarkowane dowody na poparcie przeciwwskazań do stosowania</p> <p>E – Silne dowody na poparcie przeciwwskazań do stosowania</p> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p>I – Dowody na podstawie 1 lub więcej poprawnie zrandomizowanych RCT</p> <p>II – Dowody na podstawie 1 lub więcej poprawnie zaprojektowanych badań bez randomizacji, z kohortowych lub kliniczno-kontrolowanych badań analitycznych; z wielu szeregów czasowych; lub z skrajnych wyników</p> <p>III – Opinie ekspertów oparte na doświadczeniu klinicznym, badania opisowe, raporty z komisji eksperckich</p>																				

W odnalezionych wytycznych (NCCN 2024 oraz SEOM 2022) wskazuje się, że analogi somatostatyny (w tym oktreotyd) są zalecaną opcją terapeutyczną w leczeniu objawów guzów neuroendokrynych, szczególnie w przypadku występowania objawów hormonalnych, w przebiegu rakowiaka i zespołu rakowiaka oraz w przypadku innych zespołów czynnościowych. Zalecenia te są zgodne z przedstawionymi w raporcie AOTMiT z 2021 r.

Wytyczne przedstawione w raporcie AOTMiT z 2018 r. także zalecały stosowanie analogów somatostatyny w NET z objawami zespołu rakowiaka. W wytycznych międzynarodowych eksperci wskazywali wówczas, 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.

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 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających lanretyd oraz oktreotydy we wskazaniu hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.07.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 17 sierpnia 2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4221.24.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z hiperinsulinizmem spowodowanym inną przyczyną niż określona w ChPL.

Interwencja: lanretyd (LAN) lub oktreotydy (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), w przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych do analizy włączane będą dowody naukowe pochodzące z niższego poziomu.

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 artykułów opublikowanych.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku w rozdz. 5.2.1 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego przeglądu włączono:

- jedno jednośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe Cuff 2022 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa lanreotydu w leczeniu wrodzonego hiperinsulinizmu (ang. congenital hyperinsulinism, CHI), u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lub nie tolerujących diazoksydu.
- trzy badania dotyczące zastosowania oktreotydu w leczeniu niemowląt i dzieci z hiperinsulinizmem wrodzonym oraz hipoglikemią hiperinsulemiczną (ang. hyperinsulinemic hypoglycemia, HH):
 - Sharma 2022 – jednośrodkowe, ambispektywne¹ (ang. ambispective), badanie kohortowe oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dostępnego leczenia w populacji dzieci z CHI,
 - Bezirganoglu 2023 – jednośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe analizujące skuteczność dostępnego leczenia w populacji niemowląt wymagających wydłużonej hospitalizacji z powodu utrzymującej się HH,
 - Kubsad 2024 – jednośrodkowe, jednoramienne, prospektywne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo długo działającego oktreotydu (ang. long-acting, LAR) w populacji niemowląt i dzieci z HH.

¹ Badanie z elementami retrospektywnymi i prospektywnymi.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 4. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p>Cuff 2022 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Wskazano źródła finansowania, jednak nie związane z niniejszym badaniem.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Typ badania: Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe.</p> <p>Populacja: Pacjenci z CHI (N=54) rozpoczynający leczenie lanreotydem w latach 2015–2020, nieodpowiadający na leczenie diazoksydem lub wykazujący częściową odpowiedź, bądź u których działania niepożądane wymagały przerwania jego stosowania. Mediana wieku wynosiła 4,6 lat (zakres: 1,5–28,5 roku).</p> <p>Interwencja: Dawki początkowe LAN wynosiły 30 mg (N=11), 60 mg (N=40) lub 90 mg (N=3) co 28 dni. Zwiększanie dawki było indywidualne i oparte na charakterystyce klinicznej pacjentów (wiek, masa ciała, wyniki badań na czczo). Wczesną praktyką ośrodka było stosowanie comiesięcznej dawki LAN w dawce 30 mg u dzieci. Następnie zmieniono praktykę i rozpoczęto stosowanie dawki początkowej wynoszącej 60 mg u dzieci, z uwagi na niewystarczającą kontrolę hipoglikemii przy dawce 30 mg/mies. Leczenie młodzieży i dorosłych rozpoczynano od dawki 90 mg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cel badania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa lanreotydu u pacjentów z CHI, którzy nie reagują na diazoksyd, albo go nie tolerują ze względu na działania niepożądane. Wyniki: Mediana czasu trwania leczenia lanreotydem wynosiła 28,7 (2,8-64,5) miesiąca. Spośród 52 pacjentów, otrzymujących inne niż LAN terapie, 22 (42%) pacjentów zaprzestano ich stosowania i było leczonych samym lanreotydem. Czas utrzymania prawidłowej glikemii (stężenie glukozy we krwi na czczo > 70 mg/dl) był istotnie statystycznie dłuższy podczas leczenia lanreotydem w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia (8,6 ± 6,5 vs 5,1 ± 4,7 godziny, p=0,001). Wnioski autorów: Lanreotyd jest obiecującą metodą leczenia osób z CHI nieodpowiadających na diazoksyd. LAN powoduje uproszczenie schematów leczenia hipoglikemii i wydłużenie czasu utrzymania kontroli glikemii u pacjentów z CHI w porównaniu z podstawowymi schematami leczenia. Jednakże potrzebne są dodatkowe badania, aby lepiej scharakteryzować przyczyny niepowodzenia leczenia i profil działań niepożądanych lanreotydu. 	<p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były guzki podskórne (26%) i kamienie żółciowe (11%). Lanreotyd był dobrze tolerowany u pacjentów z CHI.</p>
<p>Sharma 2022 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Wellcome Trust and the Royal Society (Grant Number 105636/Z/14/Z), Congenital Hyperinsulinism, International (a 501(c)3 organization), Indian Council for Medical Research (ICMR).</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Typ badania: Jednoośrodkowe, ambispektywne (ang. ambispective tj. z elementami retrospektywnymi i prospektywnymi), badanie kohortowe.</p> <p>Populacja: Do badania włączono 42 dzieci z CHI przyjętych w ośrodku w okresie od grudnia 2011 r. do marca 2020 r., mediana wieku wynosiła 3 dni (zakres: od 1 dnia do 6 lat), z czego 23 (54,7%) odpowiadało na diazoksyd.</p> <p>Interwencja (wybrana): Oktreotyd w dawce początkowej 15-20 µg/kg/dobę (maksymalnie 50 µg/kg/dobę) stanowił drugą linię leczenia (po niepowodzeniu diazoksydu). Tam, gdzie było to możliwe, w przypadku pacjentów przyjmujących długoterminowo OKT podawany podskórnie,</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cel badania: ocena diagnostyki molekularnej, postępowania medycznego i wyników leczenia dzieci z CHI. Wyniki (wybrane): Dobrą odpowiedź² na oktreotyd podawany podskórnie raz na dobę zaobserwowano u 13 z 19 (68,4%) pacjentów nieodpowiadających na diazoksyd. Dziewięciu pacjentów (mediana wieku: 6 miesięcy, zakres: 3 mies. – 4 lata) rozpoczęło leczenie OKT o przedłużonym uwalnianiu (LAR). W ciągu następnym 3–12 miesięcy u pięciu pacjentów stopniowo odstawiano OKT, a u pozostałych czterech pacjentów zmniejszono jego dawki. Parametry wzrostu większości pacjentów przyjmujących oktreotyd mieściły się w normalnym zakresie. W przypadku dwóch pacjentów przyjmujących OKT odnotowano wzrost (wysokość ciała) wynoszący < -3SD, jednak z 	<p>U pięciu pacjentów wystąpiła nietolerancja oktreotydu ze strony przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta po podaniu oktreotydu w dawce 55 µg/kg/dobę wystąpiły zaparcia i krwawienia z odbytu, w związku z czym konieczne było zmniejszenie dawki. U trzech pacjentów zaobserwowano przejściowe, łagodne podwyższenie aktywności aminotransferaz, zaburzenia nie wymagały odstawienia leku. U jednego pacjenta występowała bezobjawowa, łagodna żółtaczka, jego stan uległ poprawie po podaniu UDCA.</p>

² Leczenie uznawano za skuteczne, jeśli 90% wyników było w normie (poziom glukozy we krwi >70 mg/dl), bez ciężkiej hipoglikemii (<30 mg/dl) lub napadów hipoglikemicznych.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<p>interwencję zmieniano na długo działający oktreotyd podawany domięśniowo co miesiąc w dawce obliczonej jako dawka dzienna pomnożona przez 30. Po rozpoczęciu comiesięcznych wstrzyknień dawkę oktreotydu stopniowo zmniejszano, a następnie zaprzestano, u pacjentów, u których było to możliwe.</p>	<p>uwagi na niski średni wzrost rodziców, nie można było wnioskować, iż to OKT jest tego przyczyną. Natomiast w przypadku trzeciego pacjenta, odnotowano poprawę wzrostu (z -3,8 SD na -3,1 SD) w ciągu 1,5 roku po odstawieniu oktreotydu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wnioski autorów: Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z CHI jest skuteczne, jeśli zalecenia są przestrzegane, zapewniając dobrą jakość życia i wyniki neurologiczne. 	
<p>Bezirganoglu 2023 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Nie otrzymano wsparcia finansowego od agencji w sektorze publicznym, komercyjnym lub non-profit.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Typ badania: Jednośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe.</p> <p>Populacja: Do badania włączono 32 niemowlęta w chwili urodzenia > 34. tygodnia ciąży, które urodziły się w ośrodku w latach 2018–2021, ze zdiagnozowaną hipoglikemią hiperinsulemiczną i wymagającymi stosowania diazoksydu w ciągu pierwszych 28 dni życia.</p> <p>Interwencja (wybrana): Oktreotyd stosowano jako leczenie alternatywne pierwszego wyboru u pacjentów nieodpowiadających na diazoksyd, w maksymalnej dawce 30 µg/kg/dobę. Gdy pacjenci osiągnęli wiek 12 miesięcy, oktreotyd zmieniono na postać długo działającą (LAR).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cel badania: Ocena charakterystyki klinicznej oraz możliwości terapeutycznych u noworodków wymagających wydłużonej hospitalizacji z powodu utrzymującej się hipoglikemii hiperinsulinemicznej (HH). • Wyniki (wybrane): 8 niemowląt (25%) nie odpowiadało na leczenie diazoksydem i wymagało leczenia oktreotydem. Jedynie 2 (25%) niemowląt odpowiedziało na leczenie OKT, u pacjentów nieodpowiadających na OKT podano syrolimus. • Wnioski autorów: U noworodków z hipoglikemią należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia przetrwałej hipoglikemii hiperinsulinemicznej, szczególnie w przypadku regionów o wysokim wskaźniku pokrewieństwa. Badanie wykazało, że syrolimus jest skuteczną opcją terapeutyczną pozwalającą uniknąć pankreatektomii w przypadkach ciężkich. 	<p>Nie przedstawiono oraz nie odniesiono się do działań niepożądanych oktreotydu.</p>
<p>Kubsad 2024 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Nie otrzymano wsparcia finansowego.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Typ badania: Jednośrodkowe, jednoramienne, prospektywne badanie (okres obserwacji 12 miesięcy).</p> <p>Populacja: Do badania włączono 11 niemowląt i dzieci z HH stosujący krótko działający oktreotyd. Średni wiek pacjentów, w którym rozpoczęto stosowanie OKT LAR wynosił 1,9 roku.</p> <p>Interwencja: Początkowa średnia dawka OKT LAR wynosiła 5,45 g/miesiąc, którą stopniowo zwiększano do średnio 7,6 g/miesiąc w zależności od liczby i ciężkości epizodów hipoglikemii. Średnia dawka dobową krótko działającego oktreotydu wynosiła 15,45 mg/kg/dzień. W przeciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia OKT LAR dawkę OKT podawanego podskórnie stopniowo zmniejszano i zaprzestano w oparciu o stężenie glukozy we krwi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cel badania: Ocena profilu klinicznego i skuteczności długo działającego oktreotydu w HH. • Wyniki (wybrane): Liczba i nasilenie epizodów hipoglikemii uległy zmniejszeniu w wyniku stosowania OKT LAR względem OKT przy lepszym przestrzeganiu zaleceń przez pacjentów i zmniejszeniu liczby wstrzyknień. U 8 (72,7%) pacjentów odnotowano wyższy wynik w zakresie jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza PedsQL (ang. Paediatric Quality of Life Inventory Scale version 4), a u 3 (27,2%) pacjentów nie odnotowano zmiany wyniku. • Wnioski autorów: OKT LAR skutecznie zmniejsza liczbę epizodów hipoglikemii, nie powodując przy tym żadnych działań niepożądanych. Jakość życia oceniona przez rodziców wzrosła. 	<p>Niemowlęta i dzieci monitorowano pod kątem działań niepożądanych, u dwóch pacjentów stwierdzono bezobjawową kamicę żółciową (kamienie żółciowe o średnicy 3–4 mm). Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych.</p>

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

3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających lanreotyd oraz oktreatyd we wskazaniu hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.07.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 17 sierpnia 2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4221.24.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

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, gastrinoma/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 niezajdujące 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: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), w przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych do analizy włączane będą dowody naukowe pochodzące z niższego poziomu.

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 artykułów opublikowanych.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2.2 do niniejszego opracowania.

3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego przeglądu włączono 2 opracowania wtórne:

- Ganiyu 2024 – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność terapii stosowanych w rakowiakowej chorobie serca (ang. carcinoid heart disease),
- Alexandraki 2023 – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność długo działających analogów somatostatyny w kontrolowaniu biegunki i uderzeń gorąca w zespole rakowiaka.

3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 5. Charakterystyka i wyniki włączonych opracowań wtórnych

Badanie	Metodyka	Wyniki
Ganiyu 2024 <u>Źródło</u> finansowania: <i>Brak informacji.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Brak informacji.</i>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Populacja z rakowiakową chorobą serca, • Wyniki dla punktów końcowych raportowane w sposób ilościowy, • Publikacje pełnotekstowe. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Publikacje bez informacji dot. klinicznych lub biochemicznych cech charakterystycznych dla rakowiakowej choroby serca. <u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, Google Scholar oraz PubMed. <u>Data wyszukiwania:</u> 10.02.2024 r.	Do przeglądu systematycznego oraz metaanalizy włączono 93 artykułów opisujących skuteczność terapii w populacji z rakowiakową chorobą serca. Ogólna jakość badań była niska, ponieważ obejmowało tylko sześć randomizowanych badań klinicznych (OKT nie był w nich ocenianą interwencją). Skuteczność (wybrane informacje): W grupie pacjentów stosujących oktreatyd odnotowano odpowiedź na leczenie u 66% pacjentów (spośród 132) w zakresie objawów ogólnych, 65% (spośród 422) w zakresie objawów ogólnych, 72% (spośród 313) w zakresie uderzeń gorąca. Wyniki były porównywalne do wyników uzyskanych grupie stosującej lanreotyd. Bezpieczeństwo: Nie podlegało ocenie.

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Alexandraki 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie otrzymano wsparcia finansowego.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Populacja z zespołem rakowiaka, • Interwencja: długo działające SSA, • Wyniki dla ocenianych punktów końcowych tj. biegunka oraz uderzenia gorąca raportowane jako całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź, • Badania kliniczne, • Publikacje pełnotekstowe w języku angielskim. <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Cochrane oraz Scopus.</p> <p><u>Data wyszukiwania:</u> 01.09.2022 r.</p>	<p>Do przeglądu systematycznego oraz metaanalizy włączono 17 artykułów (N=970) opisujących skuteczność SSA w populacji z zespołem rakowiaka. 8 badań dotyczyło działania OKT LAR stosowanego w dawce 10–40 mg (N=605).</p> <p>Skuteczność (wybrane informacje):</p> <p>W grupie pacjentów stosujących oktreotyd łączny odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią wyniósł:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 0,75 (95% CI: 0,51–0,89) dla biegunki, – 0,70 (95% CI: 0,46–0,87) dla uderzeń gorąca. <p>Nie odnotowano istotnej statystycznej różnicy w zakresie skuteczności pomiędzy OKT LAR a LAN AG.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>Nie podlegało ocenie.</p>

3.3. Podsumowanie

Wyniki odnalezionych badań są zbieżne z wynikami badań opisanych w raporcie nr OT.4221.24.2021 w zakresie skuteczności oktreotydu w ocenianych wskazaniach tj. hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL oraz objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL. Odnaleziono dowody wskazujące na skuteczność oktreotydu w zakresie kontroli glikemii w populacji pacjentów pediatrycznych z wrodzonym hiperinsulinizmem oraz na skuteczność w zakresie kontroli objawów związanych z hipersekcją w zespole rakowiaka. W ramach aktualizacji odnaleziono dodatkowo przegląd systematyczny z metaanalizą Ganiyu 2024 wskazujący na skuteczność OKT w zakresie kontroli objawów w populacji uprzednio nie uwzględnionej tj. pacjentów z rakowiakową chorobą serca, odpowiedź odnotowano u 66%-72% pacjentów w zależności od ocenianego objawu.

W poprzednim opracowaniu nie odnaleziono badań dot. skuteczności lanreotydu w ocenianym wskazaniu tj. hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL. W ramach aktualnie przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno jednośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe Cuff 2022 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa lanreotydu w leczeniu wrodzonego hiperinsulinizmu, u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lub nie tolerujących leczenia diazoksydem (N=54). W powyższym badaniu wykazano skuteczność LAN w zakresie kontroli glikemii (odnotowana zmiana podczas leczenia LAN w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia była istotna statystycznie) oraz odnotowano uproszczenie schematów leczenia hipoglikemii podczas jego stosowania. Lanreotyd był dobrze tolerowany u pacjentów z CHI, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były guzki podskórne (26%) i kamienie żółciowe (11%).

We wskazaniu hiperinsulinizm, zarówno dla OKT jak i LAN, odnaleziono badania cechowały się ograniczeniami metodologicznymi z uwagi na stosunkowo niewielkie grupy pacjentów włączone do badań, ponadto były to badania typu retrospektywnego (z wyjątkiem badania jednoramiennego Kubsad 2024) oraz badania bez grupy kontrolnej.

4. Źródła

Badania pierwotne

Alexandraki 2023	Alexandraki, Krystallenia I., et al. "The Role of Somatostatin Analogues in the Control of Diarrhea and Flushing as Markers of Carcinoid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis." <i>Journal of Personalized Medicine</i> 13.2 (2023): 304. https://www.mdpi.com/2075-4426/13/2/304 [data dostępu: 29.07.2024 r.]
Bezirganoglu 2023	Bezirganoglu, Handan, et al. "Evaluation and management of neonatal onset hyperinsulinemic hypoglycemia: a single neonatal center experience." <i>The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine</i> 36.2 (2023): 2272014. https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/14767058.2023.2272014 [data dostępu: 29.07.2024 r.]
Cuff 2022	Cuff, Heather, et al. "The use of lanreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism." <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> 107.8 (2022): e3115-e3120. https://academic.oup.com/jcem/article/107/8/e3115/6589462 [data dostępu: 29.07.2024 r.]
Ganiyu 2024	Shakirat Ganiyu, et. al. "Interventional therapies in carcinoid heart disease: a systematic review and meta-analysis". <i>Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology</i> , vol. 31, no. 3, Mar. 2024, pp. 354-63, doi:10.53555/jptcp.v31i3.4854. https://jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/4854/4704 [data dostępu: 29.07.2024 r.]
Kubsad 2024	Kubsad, Payal S., et al. "Clinical Profile and Efficacy of Long-Acting Octreotide in Hyperinsulinemic Hypoglycaemia." <i>Indian Journal of Endocrinology and Metabolism</i> 28.3 (2024): 289-294. https://journals.lww.com/indjem/fulltext/2024/28030/clinical_profile_and_efficacy_of_long_acting.10.aspx [data dostępu: 29.07.2024 r.]
Sharma 2022	Sharma, Rajni, et al. "Molecular characterization and management of congenital hyperinsulinism: a tertiary centre experience." <i>Indian Pediatrics</i> 59.2 (2022): 105-109. https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13312-022-2438-0.pdf [data dostępu: 29.07.2024 r.]

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

De Leon 2024	De Leon, Diva D et al. "International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism." <i>Hormone research in paediatrics</i> vol. 97,3 (2024): 279-298.
NCCN 2024	NCCN Guidelines "Neuroendocrine and Adrenal Tumors" wersja 1.2024 https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf [data dostępu: 30.07.2024 r.]
SEOM 2022	SEOM-GETNE clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2022) <i>Clinical and Translational Oncology</i> (2023) 25:2692–2706
Shaikh 2023	Shaikh, M Guftar et al. "Standardised practices in the networked management of congenital hyperinsulinism: a UK national collaborative consensus." <i>Frontiers in endocrinology</i> vol. 14 1231043. 30 Oct. 2023

Pozostałe publikacje

ChPL Myrelez	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myrelez (data ostatniej aktualizacji przez URPL: 11.2021 r.) https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [data dostępu: 29.07.2024 r.]
ChPL Somatuline Autogel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline Autogel (data ostatniej aktualizacji przez URPL: 02.2024 r.) https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [data dostępu: 29.07.2024 r.]
ChPL Somatuline PR	Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline PR (data ostatniej aktualizacji przez URPL: 11.2029 r.) https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [data dostępu: 29.07.2024 r.]
ChPL Sandostatin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [data dostępu: 29.07.2024 r.]
ChPL Sandostatin LAR	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin LAR https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [data dostępu: 29.07.2024 r.]

5. Załączniki

5.1. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 6. Produkty lecznicze zawierające lanreotyd oraz oktreotyd refundowane w ocenianych wskazaniach (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.)

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS
Lanreotidum, Grupa limitowa: 79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu									
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	5660,25	5822,25	5956,45	5956,45	hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL	R	4,27
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	4245,18	4407,18	4512,26	4467,34	hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL	R	48,12
Octreotidum, 79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd									
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	43,20	45,79	53,60	30,61	<1>hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; <2>objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL	R	26,19
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	32,40	34,34	39,40	15,30	<1>hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; <2>objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL	R	27,30
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	560,76	594,40	623,70	612,21	<1>hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; <2>objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL	R	14,69
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	1121,53	1188,82	1230,35	1224,42	<1>hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; <2>objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL	R	9,13
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	1682,28	1783,22	1836,63	1836,63	<1>hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; <2>objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL	R	4,57

Skróty: CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Classification of Diseases) fiol. – fiołka, GTIN – Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number), opak. – opakowanie, PO – poziom odpłatności, R – ryczałt, UCZ – rządowa cena zbytu; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF- wysokość limitu finansowania.

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

5.2.1. Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed (data aktualizacji wyszukiwania: 29.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Octreotide"[Mesh]	8 405
2	(sandoz) OR (octreotid*) OR (sandostati*) OR (longastat*) OR (oncolar) OR (angioepti*) OR (Somatuli*) OR (lanreotid*) OR (ipstyl)	22 377
3	"lanreotide" [Supplementary Concept]	869
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]))	22 377
5	"Hyperinsulinism"[Mesh]	110 265
6	(hyperinsulinism) OR (Hyperinsulinemia) OR (hiperinsul*) OR (hyperinsul*)	123 259
7	("Hyperinsulinism"[Mesh]) OR ((hyperinsulinism) OR (Hyperinsulinemia) OR (hiperinsul*) OR (hyperinsul*))	123 259
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*)))) AND 2021/08/17:2024/12/31[Date - Publication]	43

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data aktualizacji wyszukiwania: 29.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp octreotide/	23226
2	exp angioeptin/	4551
3	Sandoz.ab,kw,ti.	1697
4	"Octreotid*".ab,kw,ti.	13067
5	"Sandostati*".ab,kw,ti.	675
6	"longastat*".ab,kw,ti.	5
7	oncolar.ab,kw,ti.	4
8	"angioepti*".ab,kw,ti.	48
9	"Somatuli*".ab,kw,ti.	144
10	"lanreotid*".ab,kw,ti.	2032
11	ipstyl.ab,kw,ti.	5
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	28587
13	exp hyperinsulinism/	30984
14	hyperinsulinism.ab,kw,ti.	3622
15	Hyperinsulinemia.ab,kw,ti.	15442
16	"hiperinsul*".ab,kw,ti.	69
17	"hyperinsul*".ab,kw,ti.	32102
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	42857
19	12 and 18	1129
20	limit 19 to yr="2021 -Current"	219

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data aktualizacji wyszukiwania: 29.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Octreotide] explode all trees	884
#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	2456
#3	(angiopepti*):ti,ab,kw OR (Somatuli*):ti,ab,kw OR (lanreotid*):ti,ab,kw OR (ipstyl):ti,ab,kw	414
#4	#1 OR #2 OR #3	2700
#5	MeSH descriptor: [Hyperinsulinism] explode all trees	10032
#6	(hyperinsulinism):ti,ab,kw OR (Hyperinsulinemia):ti,ab,kw OR (hiperinsul*):ti,ab,kw OR (hyperinsul*):ti,ab,kw	3706
#7	#5 OR #6	12218
#8	#4 AND #7	49
#9	#4 AND #7 with Publication Year from 2021 to 2024, with Cochrane Library publication date Between Aug 2021 and Aug 2024, in Trials	2

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

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed (data aktualizacji wyszukiwania: 29.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Octreotide"[MeSH Terms]	8 405
2	(sandoz) OR (octreotid*) OR (sandostati*) OR (longastat*) OR (oncolar)	21 690
3	("Octreotide"[MeSH Terms]) OR ((sandoz) OR (octreotid*) OR (sandostati*) OR (longastat*) OR (oncolar))	21 690
4	"Neuroendocrine Tumors"[Mesh]	198 450
5	neuroendocrine	175 458
6	(tumor*) OR (tumour*) OR (carcinoma*) OR (cancer*)	4 757 113
7	(neuroendocrine) AND ((tumor*) OR (tumour*) OR (carcinoma*) OR (cancer*))	51 869
8	("Neuroendocrine Tumors"[Mesh]) OR ((neuroendocrine) AND ((tumor*) OR (tumour*) OR (carcinoma*) OR (cancer*)))	227 550
9	((("Octreotide"[MeSH Terms]) OR ((sandoz) OR (octreotid*) OR (sandostati*) OR (longastat*) OR (oncolar))) AND ((("Neuroendocrine Tumors"[Mesh]) OR ((neuroendocrine) AND ((tumor*) OR (tumour*) OR (carcinoma*) OR (cancer*))))))	3 913
10	((("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random"[All Fields] OR "blind"[All Fields] OR "mask"[Title/Abstract]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]))	7 665 335
11	((("Octreotide"[MeSH Terms]) OR ((sandoz) OR (octreotid*) OR (sandostati*) OR (longastat*) OR (oncolar))) AND ((("Neuroendocrine Tumors"[Mesh]) OR ((neuroendocrine) AND ((tumor*) OR (tumour*) OR (carcinoma*) OR (cancer*)))))) AND (((("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All	1 235

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random*"[All Fields] OR "blind*"[All Fields] OR "mask*"[Title/Abstract]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR (("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]))	
12	((("Octreotide"[MeSH Terms] OR ((sandoz) OR (octreotid*) OR (sandostati*) OR (longastat*) OR (oncolar))) AND (("Neuroendocrine Tumors"[Mesh]) OR ((neuroendocrine) AND ((tumor*) OR (tumour*) OR (carcinoma*) OR (cancer*)))))) AND (((("study*"[All Fields] OR "trial*"[All Fields] OR "trail*"[All Fields] OR "experiment*"[Title/Abstract]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random*"[All Fields] OR "blind*"[All Fields] OR "mask*"[Title/Abstract]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR (("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type])) AND 2021/08/17:2024/12/31[Date - Publication]	169

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data aktualizacji wyszukiwania: 29.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp octreotide/	23226
2	"Octreotid*".ab,kw,ti.	13067
3	Sandoz.ab,kw,ti.	1697
4	"Sandostati*".ab,kw,ti.	675
5	"longastat*".ab,kw,ti.	5
6	oncolar.ab,kw,ti.	4
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	26979
8	exp neuroendocrine tumor/	151176
9	exp neuroendocrine carcinoma/	11062
10	"cancer*".ab,kw,ti.	3134650
11	"carcinoma*".ab,kw,ti.	900149
12	"tumor*".ab,kw,ti.	2216914
13	"tumour*".ab,kw,ti.	377133
14	10 or 11 or 12 or 13	4607376
15	"neuroendocrin*".ab,kw,ti.	91774
16	"endocrin*".ab,kw,ti.	241785
17	15 or 16	323040
18	14 and 17	127137
19	8 or 9 or 18	225532
20	7 and 19	10796
21	limit 20 to (meta analysis or "systematic review")	262
22	limit 20 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	492
23	21 or 22	746
24	limit 23 to yr="2021 -Current"	156

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data aktualizacji wyszukiwania: 29.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Octreotide] explode all trees	884
#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	2456
#3	MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees	3500
#4	(tumor*):ti,ab,kw OR (tumour*):ti,ab,kw OR (carcinoma*):ti,ab,kw OR (cancer*):ti,ab,kw	258937
#5	(neuroendocrine):ti,ab,kw	3289
#6	#4 AND #5	1613
#7	#1 OR #2	2456
#8	#3 OR #6	4664
#9	#7 AND #8	276
#10	#7 AND #8 with Publication Year from 2021 to 2024, with Cochrane Library publication date Between Aug 2021 and Aug 2024, in Trials	40