

**Lanreotyd (Somatuline Autogel®) w
leczeniu guzów neuroendokrynych
żołądkowo-jelitowo-trzustkowych
nieznanego pochodzenia**

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa

Grudzień 2015

Autorzy raportu:**Wkład pracy:**

- B.S.: analiza problemu decyzyjnego, wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza ilościowa, synteza jakościowa, edycja dokumentu, kontrola poprawności danych.
- D.Ch.: analiza problemu decyzyjnego, wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza ilościowa, synteza jakościowa, edycja dokumentu, kontrola poprawności danych.
- T.M.: kierownictwo prac, kontrola ostatecznej wersji raportu.
- M.N.: konsultacje merytoryczne.

Adres do korespondencji:

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 4 68 05 34

Recenzja:

Opracowanie nier recenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

IPSEN Poland
Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

IPSEN Poland
Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa
+48 22 653 68 00
+48 505 169 712

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	9
Streszczenie	11
1 Opis problemu zdrowotnego	14
1.1 Populacja	14
1.1.1 Definicja	14
1.1.2 Klasyfikacja	14
1.1.3 Etiologia i patogenezą	16
1.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie	16
1.1.5 Epidemiologia	17
1.1.6 Rozpoznanie i diagnostyka	22
1.1.7 Leczenie	23
1.1.7.1 Analogi somatostatyny	24
1.1.7.2 Interferon α (INF α)	24
1.1.7.3 Chemioterapia	24
1.1.7.4 Terapia radionuklidowa	25
1.1.7.5 Inne terapie	25
1.1.8 Wytyczne kliniczne	27
1.1.8.1 Podsumowanie	31
1.1.9 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych	31
1.1.9.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych	31
1.1.9.2 Rekomendacje innych agencji	32
1.2 Interwencja	33
1.2.1 Somatuline Autogel®	33
1.3 Technologie opcjonalne	35
1.3.1 Uzasadnienie wyboru technologii opcjonalnych	35
1.3.1.1 Sandostatyn LAR®	38
1.4 Oceniane punkty końcowe	40
2 Cel pracy	41
3 Metodyka	42

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych	42
3.1.1 Strategia	42
3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	42
3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania	44
3.1.4 Strategia ekstrakcji danych	44
3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych	45
3.1.6 Metody oceny skuteczności leczenia	45
3.1.7 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia	46
4 Wyniki przeglądu systematycznego	47
4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych	47
4.2 Opracowania wtórne	50
4.2.1 Sidéris 2012	50
4.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego	53
5 Analiza wyników badań pierwotnych	55
5.1 Lanreotyd vs Placebo	55
5.1.1 Skuteczność	55
5.1.1.1 Przeżycie wolne od progresji	56
5.1.1.2 Przeżycie wolne od progresji (analiza w podgrupach)	58
5.1.1.3 Odsetek pacjentów bez progresji	60
5.1.1.4 Czas do progresji guza	61
5.1.1.5 Całkowite przeżycie	61
5.1.1.6 Poziom chromograniny A	62
5.1.1.7 Ocena jakości życia	63
5.1.1.7.1 Wyniki kwestionariuszy QOL-C30 i QLQ-GINET21	63
5.1.2 Bezpieczeństwo	64
5.1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem	65
5.1.2.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	67
5.1.2.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u ≥5% pacjentów	68
5.1.2.4 Zdarzenia niepożądane według intensywności	69
5.1.2.5 Poważne zdarzenia niepożądane	69
5.1.2.6 Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	73

5.1.2.7	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	73
5.2	Oktreotyd vs Placebo	73
5.2.1	Skuteczność	74
5.2.1.1	Czas do progresji lub zgon	75
5.2.1.2	Czas do progresji lub zgon (analiza w podgrupach)	75
5.2.1.3	Całkowite przeżycie	77
5.2.1.4	Odpowiedź biochemiczna	77
5.2.1.5	Ocena jakości życia	78
5.2.1.5.1	Wyniki kwestionariusza QoQ-C30	78
5.2.2	Bezpieczeństwo	78
5.2.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	79
5.2.2.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane	79
5.2.2.3	Poważne zdarzenia niepożądane	80
5.2.2.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	80
5.3	Lanreotyd vs Oktreotyd	80
5.3.1	Skuteczność	82
5.3.1	Bezpieczeństwo	84
6	Dyskusja i ograniczenia	85
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	85
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia	91
6.3	Wyniki innych analiz	92
6.4	Siła dowodów	93
7	Podsumowanie i wnioski	94
	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	97
	Aneks 2. Prace włączone do opracowania	100
	Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	101
	Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach 103	
	Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne	104
	Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania	105
	Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach	106

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań.....	107
Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....	109
Aneks 10. Kryteria RECIST vs kryteria WHO	110
Aneks 11. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	112
Aneks 12. Kwestionariusz EORTC QLQ-GINET21.....	113
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA.....	114
Aneks 14. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA.....	116
Spis rycin	121
Piśmiennictwo	122

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CgA	chromogranina A
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CT	tomografia komputerowa (<i>computed tomography</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EUS	endoskopowa ultrasonografia
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GEP-NET	Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego, guzy żółdkowo-jelitowo-trzustkowe (<i>Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INF α	interferon α
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (<i>magnetic resonance imaging</i>)
NET	nowotwory neuroendokrynne (<i>neuroendocrine tumor</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NSE	neuronospecyficzna enolaza
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
PETs	guzy neuroendokrynne trzustki (<i>pancreatic endocrine tumors</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PUD	Polska Unia Onkologii
QoL	jakość życia
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RT	radioterapia
RT-3D	radioterapia z trójwymiarowym planowaniem leczenia
SCCHN	rak płaskonabłonkowy głowy i szyi
SD	odchylenie standardowe
SRS	scyntygrafia receptorów somatostatynowych

SS	somatostatyna
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organisation</i>)
5-HIAA	kwasy 5-hydroksyindolooctowe

Streszczenie

Analiza problemu

Nowotwory neuroendokryne (ang. *neuroendocrine tumor*, NET) stanowią heterogenną grupę nowotworów rozwijających się z rozlanego systemu endokrynnego (wewnątrzwydzielniczego). Około 70% wszystkich guzów NET stanowią guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego (guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe, ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, GEP-NET). Wywodzą się one z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego.

Guzy NET zaliczane są do grona rzadkich nowotworów. Według rejestru SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*, USA), zachorowalność na nowotwory NET w roku 2007 oszacowano na 5,76/100 000 osób/rok. Według rejestru SEER częstość występowania GEP-NET w latach 1973-1977 wynosiła 1/100 000 osób/rok i wzrosła do 3,65/100 000 osób/rok w okresie 2003-2007. W Polsce istnieje niewiele danych na temat epidemiologii GEP-NET. Tworzony jest aktualnie Krajowy Rejestr Guzów Neuroendokrynych GEP. Częstość występowania GEP-NET w Polsce szacuje się na 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory klinicznie oceniane jako złośliwe. Około 7-13% wszystkich guzów GEP-NET stanowią guzy o nieznanym pochodzeniu.

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania lanreotydu (preparatu Somatuline Autogel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i część guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanej pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przejelita.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono za pomocą skali Jadad. Ze względu na brak danych pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lanreotydu z oktreotydem w analizowanym wskazaniu, założono przeprowadzenie porównania pośredniego.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego, systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano dwa randomizowane, kontrolowane badania kliniczne opisujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii lanreotydem i oktreotydem:

- 1 badanie porównujące lanreotyd z placebo (CLARINET, jedna publikacja: Caplin 2014).
- 1 badanie porównujące oktreotyd z placebo (PROMID, dwie publikacje: Rinke 2009, Rinke 2010).

W toku przeszukiwań odnaleziono ponadto jeden przegląd systematyczny Sidéris 2012, który miał na celu ocenę przeciwnowotworowego działania analogów somatostatyny (lanreotydu i oktreotydu) stosowanych w terapii pacjentów z neuroendokrynymi guzami (w tym guzami GEP-NET).

Ryzyko błędu systematycznego włączonych do analizy badań: CLARINET i PROMID oceniono jako niskie. Oba badania zdobyły maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5.

Zarówno w badaniu CLARINET jak i w badaniu PROMID przedstawiono wyniki dla ogólnej populacji, bez osobnej prezentacji wyników uzyskanych dla subpopulacji pacjentów z

nieznanym umiejscowieniem pierwotnym guza. W badaniu CLARINET wykonano jedynie analizę przeżycia wolnego od progresji dla subpopulacji pacjentów z nieznanym umiejscowieniem pierwotnym guza. Ze względu na brak wyników dla pacjentów z nieznanym umiejscowieniem pierwotnym guza, na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano wyniki uzyskane dla wszystkich pacjentów włączonych od badania CLARINET oraz do badania PROMID (w tym dla pacjentów z nieznanym, pierwotnym umiejscowieniem guza).

Na podstawie analizy badania CLARINET, dla porównania bezpośredniego lanreotydu z placebo stwierdzono wyższą skuteczność lanreotydu pod względem takich punktów końcowych, jak:

- pierwszorzędowy punkt końcowy – przeżycie wolne od progresji (zarówno dla wyników uzyskanych z analizy podstawowej, jak i z analizy wrażliwości oraz analizy dodatkowej),
- odsetek pacjentów bez progresji, oceniany zarówno w 48. jak i 96. tygodniu,
- czas do progresji guza,
- redukcja poziomu chromograniny A $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej.

Pod względem pozostałych analizowanych punktów końcowych, nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lanreotydem i placebo.

W zakresie analizy bezpieczeństwa, w większości ocenianych punktów końcowych, nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lanreotydem i placebo. Wyjątek stanowią: zawroty głowy, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, biegunka i ból brzucha. Wyżej wymienione zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lanreotydu niż w grupie placebo.

Porównanie pośrednie lanreotydu z oktreotydem, przy zastosowaniu metody Buchera nie było możliwe ze względu na zbyt dużą heterogeniczność punktów końcowych ocenianych w badaniu CLARINET i w badaniu PROMID (heterogeniczność była związana m.in. z odmiennymi definicjami porównywanych punktów końcowych oraz z różnicami czasu trwania badań oraz różnicami punktów czasowych, w których dokonywano oceny wyników). Ze względu na powyższe ograniczenia, w zakresie pośredniego porównania lanreotydu z oktreotydem, dokonano ogólnego, tabelarycznego zestawienia wyników, uzyskanych z porównania bezpośredniego lanreotydu/oktreotydu z placebo.

W zakresie pośredniego porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa lanreotydu i oktreotydu za pośrednictwem placebo, zaobserwowano następujące zależności:

- obie substancje: lanreotyd i oktreotyd przyczyniły się do wydłużenia czasu wolnego od progresji/czasu do progresji choroby, w stosunku do placebo. W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, HR uzyskany w obu badaniach, istotnie statystycznie faworyzował badane substancje (lanreotyd, oktreotyd) na tle placebo,
- w zakresie całkowitego przeżycia, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badaną substancją a placebo,
- lanreotyd jak i oktreotyd przyczyniły się do zmniejszenia poziomu markerów nowotworowych (chromograniny A), przy czym w badaniu CLARINET, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść badanej substancji, w badaniu PROMID nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie niniejszego punktu końcowego,
- w zakresie oceny jakości życia, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badaną substancją, a placebo,
- w zakresie oceny bezpieczeństwa, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badaną substancją, a placebo.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie lanreotydu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami

Lanreotyd (Somatulina Autogel®) w leczeniu guzów GEP-NET nieznanego pochodzenia – analiza efektywności klinicznej neuroendokrynnymi złośliwymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i część guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przejelita. Mimo braku wyników specyficznych dla wnioskowanego wskazania, analiza kliniczna nie daje podstaw do wnioskowania o różnej skuteczności lanreotydu i oktreatydu we wnioskowanej subpopulacji pacjentów tj. dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi złośliwymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i część guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przejelita. Przy czym należy podkreślić, że lanreotyd i oktreatyd nie są równoważnymi lekami. Pomimo wspólnego mechanizmu działania, obie substancje różnią się specyfiką działania klinicznego, tolerancją oraz działaniami niepożądanymi. Różnią się także formacją farmaceutyczną oraz sposobami podania. Różnice w budowie cząsteczek i wynikające z tego różnice powinowactwa do receptorów somatostatynowych oraz inna farmakokinetyka wpływają na efekt zdrowotny obu preparatów.

1 Opis problemu zdrowotnego

1.1 Populacja

1.1.1 Definicja

Nowotwory neuroendokrynne (ang. *neuroendocrine tumor*, NET) stanowią heterogenną grupę nowotworów rozwijających się z rozlanego systemu endokrynnego (wewnątrzwydzielniczego).¹ Około 70% wszystkich guzów NET stanowią guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego (guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe, ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, GEP- NET). Wywodzą się one z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego.² W niniejszym raporcie szczegółowej analizie zostaną poddane nieoperacyjne guzy neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP-NET) G1 i część guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części jelita.

1.1.2 Klasyfikacja

Guzy GEP-NET stanowią niejednorodną, nie do końca poznaną grupę nowotworów, różniących się charakterystyką biologiczną, przebiegiem klinicznym i stopniem aktywności wydzielniczej. Stąd są tematem nieustannej dyskusji na temat ich nazewnictwa, klasyfikacji i wytycznych postępowania.³

WHO zaproponowała w 2010 r. następującą klasyfikację histopatologiczną guzów NET, która pozwala na dokładny podział guzów ze względu na: umiejscowienie ogniska pierwotnego i złośliwość guza - patrz tabela poniżej. Powyższa klasyfikacja opiera się na następujących cechach:

- morfologicznych kryteriach narządowych,
- stopniu histologicznej dojrzałości (G, grading),
- stopniu klinicznego zaawansowania (S, staging),
- stopniu kliniczno-patologicznego zaawansowania (TNM) (Rindi 2010).⁴

Tabela 1. Klasyfikacja WHO z 2010 roku i histologiczny stopień dojrzałości poszczególnych typów nowotworów.⁴

Podział NET wg WHO	Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości	Zróżnicowanie NET	Stopień złośliwości
Guz neuroendokrynnny G1	G1 – wysoka dojrzałość, o niskiej złośliwości, liczba figur podziału <2/10 dpw lub Ki67 =2%	wysoka zróżnicowane	niski stopień

Podział NET wg WHO	Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości	Zróżnicowanie NET	Stopień złośliwości
Guz neuroendokryny G2	G2 – średnio dojrzałe, o średniej złośliwości, liczba figur podziału > 2 < 10/10 dpw lub Ki67=3-20%		średni stopień
Rak neuroendokryny, typ wielko- lub drobno-komórkowy	G3 – niska dojrzałość, o wysokiej złośliwości, liczba figur podziału > 20/10 dpw lub Ki67 > 20%	niska zróżnicowanie	wysoki stopień
Mieszany rak gruczołowo-neuroendokryny	-	-	-
Zmiany hiperplastyczne i przednowotworowe	-	-	-

dpw – duże pole widzenia (10dpw=2 mm²), Ki67 – indeks proliferacyjny, badany ekspresją immunohistochemiczną przeciwciała MIB1.

Stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania (TNM) opisuje wielkość ogniska pierwotnego (T - tumor), przerzuty do węzłów chłonnych (N - nodules) oraz do odległych narządów (M - metastasis). Do każdej z liter dodawana jest cyfra, która wskazuje na stopień zaawansowania i/lub wielkość. Klasyfikację nowotworów w skali TNM przedstawiono poniżej.⁵

Tabela 2. Stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania.⁵

Wielkość guza pierwotnego (T)		Przerzuty w węzłach chłonnych (N)		Przerzuty w węzłach chłonnych (M)	
TX	nie można ocenić ogniska pierwotnego	NX	nie można ocenić przerzutów w węzłach chłonnych	MX	nie można ocenić
T0	brak dowodów na istnienie guza pierwotnego			M0	brak odległych przerzutów
Tis	rak in situ, brak przerzutów	N0	węzły chłonne bez przerzutów		
T1-T4	kolejne stopnie rozwoju pierwotnego ogniska nowotworu	N1-N4	przerzuty do węzłów chłonnych (ocenić liczbę i obszar zajętych)	M1	obecność odległych przerzutów

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację guzów GEP-NET w zależności od miejsca pochodzenia oraz aktywności hormonalnej.⁵

Tabela 3. Klasyfikacja GEP-NET w zależności od miejsca pochodzenia i aktywności hormonalnej.⁵

GEP-NET klasyfikacja		
Jelitowe guzy neuroendokryny (rakowiak, około 50% GEP-NET)		<ul style="list-style-type: none"> z zespołem rakowiaka (30%) bez zespołu rakowiaka (70%)
Guzy neuroendokryny trzustki (PETS, około 30%)	hormonalnie nieczynne (45-60% PETS)	<ul style="list-style-type: none"> guz insulinowy (insulinoma)

GEP-NET)	hormonalnie czynne (40-55% PETs)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ guz gastrynowy (gastrinoma) ▪ guzy wydzielające VIP (VIP-oma) ▪ guz glukagonowy (glukagonoma) ▪ guz wydzielający serotoninę (rakowiak) ▪ guz somatostatynowy (somatostatynoma) ▪ guzy wydzielające: <ul style="list-style-type: none"> hormon adrenokortykotropowy (ACTH), somatoliberynę (GRF), hormon wzrostu (GH), kalcytoninę, peptyd podobny do parathormonu (PTHrP), żółdkowy peptyd hamujący (GIP), polipeptyd trzustkowy i inne
----------	----------------------------------	---

1.1.3 Etiologia i patogenezą

Większość nowotworów GEP-NET rozwija się w postaci guzów sporadycznych w wyniku mutacji somatycznej komórek guza. Część przypadków jest uwarunkowana dziedziczeniem i występuje w postaci zespołów MEN 1 lub rzadziej zespołu von Hippela i Lindaua (1/32 000 urodzeń). Nieprawidłowości genetyczne, które mają związek z mutacjami 11q13 chromosomu i są związane z MEN 1, odnoszą się przede wszystkim do guzów wywodzących się z przedniego odcinka prąjelita, natomiast mutacje 18q chromosomu do guzów dolnego odcinka przewodu pokarmowego. W przypadkach podejrzanych o dziedziczne wskazane jest wykonanie testów DNA.²

1.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

GEP-NET stanowią różnorodną grupę nowotworów, klinicznie manifestującą się bardzo zmiennymi objawami, w zależności od typu nowotworu i jego lokalizacji. Mogą długo nie powodować objawów i często są rozpoznawane przypadkowo dzięki badaniom obrazowym wykonywanym z innych przyczyn.⁶ Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego mogą być hormonalnie czynne bądź nieczynne.⁷ Zarówno czynne, jak i nieczynne hormonalnie GEP-NET mogą powodować niespecyficzne objawy, takie jak ból (u części chorych przemijający), nudności i wymioty, biegunki, zaparcia, w niektórych przypadkach postępującą anemię wynikającą z krwawienia do przewodu pokarmowego, także chudnięcie i wyniszczenie.⁸

Ze względu na nieznaną punkt wyjścia w przypadku nowotworów o nieznanym pochodzeniu, objawy uzależnione są od lokalizacji i wielkości ognisk przerzutowych.⁸

W tabeli poniżej przedstawiono cechy charakterystyczne guzów GEP-NET.

Tabela 4. Charakterystyka guzów GEP-NET.

Guzy GEP-NET
występujące rzadko, walnarazzące nowotwory (miesiące, lata), "cancer in slow motion"
zwykle małe (<1 cm) dobrze zróżnicowane

niezdiagnozowane klinicznie przez lata
wszystkie potencjalnie złośliwe
przerzuty obecnie często przed pojawieniem się pierwszych objawów klinicznych, nadal przy małej średnicy guza
objawy kliniczne często niecharakterystyczne, prowadzą do pomyłek diagnostycznych
postawienie właściwej diagnozy wymaga wykonania skomplikowanych badań laboratoryjnych i obrazowych

Naturalny przebieg choroby jest bardzo zróżnicowany w zależności od lokalizacji i typu guza: od stosunkowo łagodnego wzrostu lokalnego do agresywnego, dającego szybko przerzuty, co powoduje, że guzy GEP-NET istotnie różnią się rokowaniem, a odsetek 5-letniego przeżycia waha się w szerokim zakresie 15-95%.⁹ Według danych przedstawionych w bazie SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*), odsetek 5-letniego przeżycia pacjentów z NET G1-G2, zlokalizowanym w obrębie jelita cienkiego lub trzustki wynosi odpowiednio 54 i 27%. W wyspecjalizowanych ośrodkach, zajmujących się leczeniem GEP-NET, odsetek 5-letniego przeżycia dla pacjentów z przerzutowym NET jelita środkowego może przekroczyć 50%. Natomiast w przypadku przerzutowego NET trzustki, 5-letnie przeżycie wynosi około 40-60%.¹⁰

1.1.5 Epidemiologia

Niespójność nomenklatury i klasyfikacji GEP-NET jest głównym ograniczeniem, uniemożliwiającym podanie dokładnej epidemiologii guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego.¹¹

Guzy NET zaliczane są do grona rzadkich nowotworów. Według rejestru SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, USA*), zachorowalność na nowotwory NET w roku 2007 oszacowano na 5,76/100 000 osób/rok. W zależności od rasy: biała, afroamerykańska, azjatycka oraz Indianie, zachorowalności na guzy NET wynosi odpowiednio 4,92; 6,82; 3,19; 3,07/100 000 osób/rok (powyższe dane dotyczą lat 2000-2004).³ Natomiast rozpowszechnienie guzów NET w Stanach Zjednoczonych w 2004 roku oszacowano na ~35 przypadków na 100 000 osób.¹²

Około 70% guzów neuroendokrynych to guzy GEP, które stanowią około 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. Według rejestru SEER częstość występowania GEP-NET w latach 1973-1977 wynosiła 1/100 000 osób/rok i wzrosła do 3,65/100 000 osób/rok w okresie 2003-2007.³ Pacjenci z GEP-NET o nieznanym pochodzeniu stanowili 13% (SEER, 1973-2004).¹³

Obecnie brak jest spójnych danych na temat ogólnego występowania guzów GEP-NET w Europie. W zależności od publikacji zapadalność na NET i GEP-NET waha się od 1 do 5/100 000 osób/rok.^{3, 14, 15}

Nowotwory te występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn (jak wspomniano powyżej, dane epidemiologiczne pochodzące z różnych rejestrów europejskich nie są

spójne, nie stwierdza się jednoznacznie częstszego występowania GEP-NET u kobiet lub mężczyzn³, a szczyt zachorowalności występuje po 50. r.ż., przy czym zachorowalność na GEP-NET wyrostka robaczkowego obserwuje się na ogół przed 30. r.ż.⁹

W Polsce istnieje niewiele danych na temat epidemiologii GEP-NET. Tworzony jest aktualnie Krajowy Rejestr Guzów Neuroendokrynych GEP.¹⁶ Częstość występowania GEP-NET w Polsce szacuje się na 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory klinicznie oceniane jako złośliwe.⁶ Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego, populacja osób dorosłych w Polsce (>18 roku życia) w roku 2014 wynosiła 31 535 606 osób.¹⁷ Według tych danych liczbę osób z GEP-NET w Polsce oszacowano na ~788.

W zależności od źródła danych guzy o nieznanym pochodzeniu stanowią od ~7-13% wszystkich guzów GEP-NET.^{19,19,20} Jak podają źródła, większość guzów neuroendokrynych nieznanego pochodzenia jest dobrze zróżnicowana (klasyfikacja WHO: G1 i G2).^{21, 22} W badaniu, przeprowadzonym w grupie 82 pacjentów z NET o nieznanym pochodzeniu, nowotwory dobrze zróżnicowane zdiagnozowano u 57 osób (69,5%).²³ Przyjmując powyższe założenia populację pacjentów z neuroendokrynymi guzami GEP (klasyfikacja WHO: G1 i G2) o nieznanym pochodzeniu oszacowano na ~55 (38-71) - patrz tabela poniżej.

Tabela 5. Szacowanie liczebności populacji - pierwszy wariant.

Wariant	Populacja pacjentów > 18 roku życia	Częstość występowania guzów GEP-NET:	Liczba osób z GEP-NET w Polsce	Odsetek pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu	Liczba pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu	Odsetek pacjentów z guzami GEP-NET G1 i G2	Liczba pacjentów z guzami GEP-NET G1 i G2
podstawowy	31 535 606	2,5/100 000 osób	788	10%	79	69,5%	55
minimalny				7%	55		38
maksymalny				13%	102		71

Nowotwory o nieznanym pochodzeniu (w tym nowotwory GEP-NET o nieznanym pochodzeniu) są zawarte w rozpoznaniu (kody ICD-10) C80 - nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia. Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych.²⁴ W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zachorowalności oraz śmiertelności, zarejestrowanej z powodu nowotworu złośliwego bez określenia jego umiejscowienia (dane opracowano na podstawie raportów Krajowego Rejestru Nowotworów).^{25,26} Współczynniki standaryzowane oszacowano w oparciu o populację europejską.

Tabela 6. C80 - zachorowalność oraz śmiertelność w Polsce w 2013 roku.

Parametr	Płeć	Liczba osób	Współczynnik surowy (na 100 000 osób)	Współczynnik standaryzowany (na 100 000 osób)	Ryzyko skumulowane
Zachorowania	mężczyźni	958	5,14	4,63	0,36
	kobiety	1005	5,06	3,33	0,26
Zgony	mężczyźni	1305	7,00	6,36	0,45
	kobiety	1404	7,07	4,12	0,27

W tabeli przedstawiono łączną liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym C80 w latach 2011-2013 - dane opracowane na podstawie informacji przedstawionych w analizie weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych.²⁷

Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C80 w latach 2011-2013.

Rok	Liczba pacjentów
2011	11 870
2012	12 185
2013	12 161

Dostępne dane epidemiologiczne, pokazują, że nowotwory neuroendokrynne stanowią około 1% nowotworów o nieznanym pochodzeniu.⁹ Jak wspomniano powyżej, guzy GEP stanowią około 70% wszystkich nowotworów neuroendokrynych. Przyjmując powyższe założenia populację pacjentów z neuroendokrynymi guzami GEP (klasyfikacja WHO: G1 i G2) o nieznanym pochodzeniu oszacowano na ~59 - patrz tabela poniżej.

Tabela B. Szacowanie liczebności populacji - drugi wariant.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem C80 ^a	Odsetek NET wśród rozpoznania C80	Liczba NET wśród rozpoznania C80	Odsetek pacjentów z guzami GEP-NET wśród guzów NET	Liczba pacjentów z guzami GEP-NET wśród guzów NET	Odsetek pacjentów z guzami GEP-NET G1 i G2	Liczba pacjentów z guzami GEP-NET G1 i G2
12 072	1%	121	70%	85	69,5%	59

NET – guz neuroendokryny; ^a analizując dane z lat 2011-2013, można wywnioskować, że liczba pacjentów z rozpoznaniem C80 jest w miarę stała, do niniejszy kalkulacji przyjęto średnią wartość z trzech lat 2011-2013.

Podsumowując, populację pacjentów z neuroendokrynnymi guzami GEP (klasyfikacja WHO: G1 i G2) o nieznanym pochodzeniu można oszacować na 55-59 (38-71) pacjentów (oba sposoby oszacowania populacji dały zbliżone wyniki).

1.1.6 Rozpoznanie i diagnostyka

Obecnie nie ma jednoznacznych zaleceń, dotyczących diagnostyki guzów NET nieznanego pochodzenia.²⁸ W niniejszym rozdziale, przedstawiono ogólne zasady postępowania w przypadku guzów GEP-NET.

Diagnostyka guzów GEP-NET jest problematyczna, głównie ze względu na brak lub niespecyficzne objawy, zwłaszcza w przypadku guzów hormonalnie nieczynnych. Polega ona na stwierdzeniu objawów klinicznych, diagnostyce biochemicznej oraz obrazowej, a następnie histopatologicznej.

Diagnostyka biochemiczna

Ocena czynności hormonalnej guzów neuroendokrynnych stanowi znaczący element diagnostyki guzów GEP. W diagnostyce biochemicznej guzów GEP-NET wykorzystuje się markery specyficzne i niespecyficzne. Dla każdego rodzaju guza GEP oznacza się specyficzne markery, potwierdzające występowanie charakterystycznych objawów klinicznych.

Do specyficznych markerów zalicza się m.in.:

- **wydalenie dobowe kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA)**, oznaczane przesiewowo u chorych z zespołem rakowiaka w celu postawienia diagnozy, a także monitorowania leczenia (czułość 73%, swoistość do 100%).

Do niespecyficznych markerów zalicza się:

- **chromograninę A (CgA)**, stężenia CgA są znacząco podwyższone w większości guzów GEP, ale najwyższe wartości obserwuje się w klasycznym zespole rakowiaka. Chromogranina A jest czulszym markerem w diagnostyce rakowiaków niż 5-HIAA, ale mniej swoistym. Czuość i swoistość oznaczeń CgA waha się odpowiednio między 10-100% oraz 68-100%,
- **neuronospecyficzną enolazę (NSE)**,
- **podjednostki α i β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG)**, które wykorzystywane są w diagnostyce guzów nieczynnych hormonalnie.^{29, 30}

Diagnostyka obrazowa

W diagnostyce obrazowej ogniska pierwotnego NET zastosowanie znalazły następujące badania:

- tomografia komputerowa (CT),
- magnetyczny rezonans jądrowy (MRI),

- scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS),
- endoskopowa ultrasonografia (EUS),
- endoskopia,
- angiografia z cewnikowaniem naczyń żylnych.²⁹

W diagnostyce lokalizacyjnej guzów GEP podstawowe znaczenie odgrywa scyntygrafia receptora dla somatostatyny, gdyż ok. 80% tych guzów wykazuje ekspresję receptora typu 2 dla somatostatyny i dlatego może być zobrażowana jej analogiem - oktreotydem znakowanym indem.²⁹

W Polsce główną techniką obrazowania stanowi USG, ze względu na szeroką dostępność oraz niskie koszty badania. Czulość badania USG w diagnostyce GEP-NET wynosi 20-86%, a obecnie USG przydaje się raczej w ocenie przerzutów w wątrobie niż w poszukiwaniu ogniska pierwotnego.³⁰

Diagnostyka histopatologiczna:

Celem diagnostyki histopatologicznej guzów GEP-NET jest ustalenie rozpoznania guza pierwotnego lub jego przerzutów. Materiał poddany ocenie może być dwojakiego rodzaju:

- **cytologiczny** (otrzymany w wyniku biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej), najbardziej przydatny w diagnostyce przerzutów. Nie jest natomiast wystarczający do ustalenia pełnego rozpoznania histopatologicznego,
- **tkankowy** (przeważnie pobrany przez gastroenterologa w czasie badania endoskopowego lub chirurga, w postaci wycinka, biopsji gruboigłowej lub materiału operacyjnego), stanowiący podstawę oceny typu guza neuroendokrynnego. Pozwala na wykonanie rutynowego badania histopatologicznego preparatów barwionych hematoksyliną i eozyną oraz badań immunohistochemicznych, nieodzownych w diagnostyce GEP-NET.⁷

1.1.7 Leczenie

Szczegółowa diagnostyka pozwala zlokalizować nowotwór pierwotny u około 30-50% chorych ze wstępnie nieznanym umiejscowieniem ogniska pierwotnego. W przypadku chorych, u których ustalenie pierwotnego umiejscowienia nowotworu nie jest możliwe, wybór metody leczenia zależy od typu histologicznego, liczby zajętych okolic i liczby przerzutów oraz ich topografii anatomicznej.³⁰

Poniżej przedstawiono ogólne zasady leczenia guzów GEP-NET.

Leczeniem z wyboru GEP-NET jest leczenie chirurgiczne.²⁹ W większości przypadków guzów GEP radykalne leczenie chirurgiczne jest niemożliwe ze względu na stopień zaawansowania procesu chorobowego w chwili rozpoznania.⁷ W zakresie leczenia farmakologicznego guzów neuroendokrynnych wykorzystywane są następujące metody:

- analogi somatostatyny,
- interferon α (INF α),
- chemioterapia,
- terapia radioizotopowa,
- inna terapia (leki celowane, ewerolimus i sumitynib).

1.1.7.1 Analogi somatostatyny

Odgrywają one podstawową rolę w leczeniu hormonalnie czynnych guzów GEP-NET. Zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję. Analogi SS (oktreotyd i lanreotyd) wykorzystywane są do opanowania objawów klinicznych zależnych od nadmiernej sekrecji hormonów wydzielanych przez guzy NET z ekspresją receptorów sst 2 i sst 5. Przeciwnowotworowe działanie analogów SS może odbywać się w sposób bezpośredni poprzez wpływ na receptory somatostatynowe, obecne na błonach komórkowych guza, jak również pośrednio poprzez hamowanie wydzielania wielu czynników wzrostu.^{7,29}

1.1.7.2 Interferon α (INF α)

Terapię INF α stosuje się w przypadku zaawansowanych postaci guzów GEP. Interferon α jest lekiem drugiego rzutu. Jego przeciwnowotworowe działanie polega na bezpośrednim wpływie na proliferację, apoptozę, różnicowanie i angiogenezę. INF α wywiera również efekt immunomodulujący oraz indukuje procesy włóknienia w przerzutach, głównie do wątroby. W celu uzyskania lepszych rezultatów w likwidacji objawów klinicznych stosuje się kombinowaną terapię analogami somatostatyny i interferonem α .^{7,29}

1.1.7.3 Chemioterapia

Chemioterapia jest wykorzystywana jedynie w przypadkach zaawansowanej postaci choroby, szczególnie w nisko zróżnicowanych guzach trzustki, gdyż większość GEP-NET słabo na nią reaguje. Leczenie cytotoksyczne (m.in. 5-fluorouracyl, dokсорubicyna, cisplatyńa) jest standardem u chorych z guzami endokrynnymi trzustki, natomiast jest mniej skuteczne u chorych z rakowiakami. Pomimo wysokiego wskaźnika obiektywnej odpowiedzi w wybranych GEP-NET użyteczność systemowej chemioterapii jest niska i ograniczona, głównie z powodu toksyczności tych leków i krótkotrwałego efektu leczniczego.²⁹

1.1.7.4 Terapia radioizotopowa

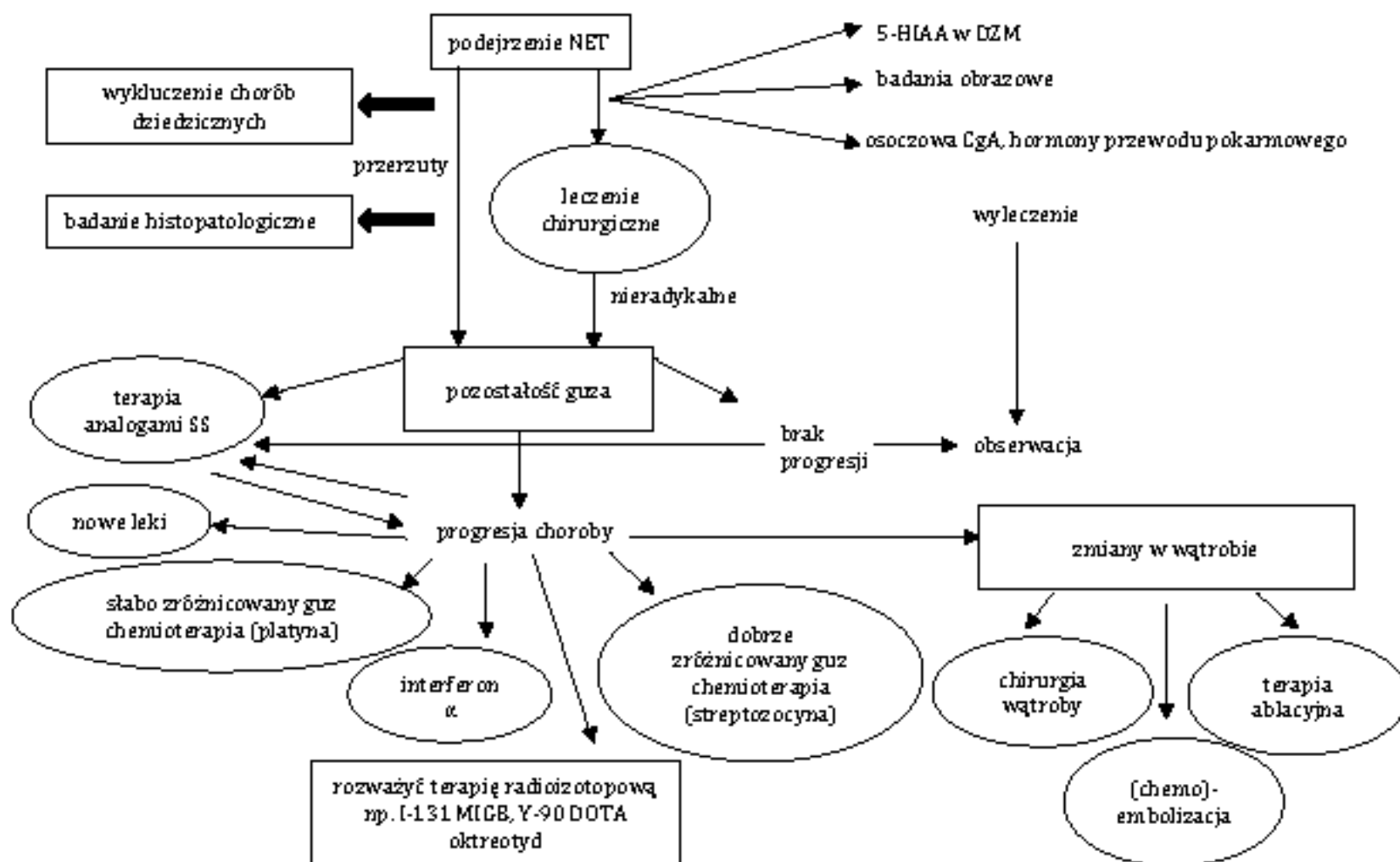
W leczeniu radioizotopowym wykorzystuje się znakowane analogi SS oraz pochodne mIBG. Doświadczenia w leczeniu znakowanymi radioizotopowo analogami SST obejmują, przede wszystkim, zastosowanie DOTA-Tyr3-oktreotydylu i DOTA-Tyr3-oktreotatu, znakowanych izotopami lutetu oraz itru. U chorych, u których uzyskano ujemny wynik scyntygrafii receptorowej z analogami SST oraz obserwuje się gromadzenie mIBG w guzie i/lub przerzutach, należy rozważać leczenie za pomocą ¹³¹I-mIBG o charakterze paliatywnym (łagodzenie objawów).^{29, 30}

1.1.7.5 Inne terapie

W leczeniu systemowym GEP-NET stosowane są dwa leki celowane, ewerolimus i sunitynib, zarejestrowane w wyżej zróżnicowanych NET trzustki – G1 oraz G2. Stosowanie obu leków należy rozważać u chorych na zaawansowane NET trzustki o dobrym zróżnicowaniu³⁰, a w przypadku ewerolimusu także w przypadku lokalizacji pozatrzustkowych, gdy objętość guza jest duża.³¹ Kwestia podawania terapii celowanych pacjentom z nowotworami o nieznanym pochodzeniu pozostaje nierozstrzygnięta.³²

Poniżej przedstawiono zmodyfikowany algorytm postępowania diagnostycznego i leczniczego w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego.²⁹

Rysunek 1. Zmodyfikowany algorytm postępowania diagnostycznego i leczniczego w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego [algorytm nie uwzględnia leków celowanych (ewerolimus i sunitynib)].²⁹



1.1.8 Wytyczne kliniczne

W toku przeprowadzania analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nieoperacyjnych guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia u dorosłych pacjentów z przerzutami:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2014 roku;
- North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) z 2013 roku;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2012 i 2015 roku;
- European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) z 2012 roku;
- Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych z 2013 r. i Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2013 roku;^{*}

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 6 [7] zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w tabeli 6. W przypadku braku wytycznych dotyczących nowotworów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia pod uwagę brano wytyczne dotyczące umiejscowienia żołądkowo-jelitowo-trzustkowego.

^{*} Zalecenia PTOK z 2013 roku opierają się na rekomendacji Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych pod redakcją B. Kos-Kudła i wsp.

Tabela 9. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nieoperacyjnych guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części jelita - wytyczne ogólne.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Ameryka Północna	NCCN, 2014 ²³	W przypadku potwierdzenia nowotworu neuroendokrynnego nieznanego pochodzenia (po wykonaniu biopsji) należy rozpocząć proces diagnostyczny mający na celu ustalenie położenia zmian, wykorzystując metody takie jak CT, MRI oraz somatostatynową scyntyografię receptorową lub endoskopową ultrasonografię. W niektórych sytuacjach zaleca się także wykonanie scyntyografii kości, FDG-PET lub obrazowanie mózgu, panendoskopię lub kolonoskopię. Gdy w dalszym ciągu nie ma możliwości rozpoznania pierwotnej lokalizacji należy określić poziom zróżnicowania komórek nowotworu i gdy jest on wysoki podać oktreotyd (lanreotyd nie był zarejestrowany w tym wskazaniu w Stanach w czasie gdy powstawały wytyczne), w niektórych przypadkach prowadzić także obserwację markerów lub wykonać echokardiogram. W istotnie klinicznie progresywnej chorobie należy rozważyć (zalecenia typu 2B lub 3) także regionalne leczenie przerzutów do wątroby, operację cytoredukcyjną lub terapię ablacyjną, ewerolimus, a gdy nie ma żadnych innych opcji leczenia także cytotoksyczną chemioterapię.
	NANETS, 2013 ²⁴	Proces diagnostyczny dla guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych polega na wykonaniu: oznaczeń biochemicznych (w tym markerów, ewentualnie testów genetycznych), obrazowania metodami CT i MRI, ultrasonografii endoskopowej, kolonoskopii, panendoskopii lub enteroskopii oraz scyntygrafii znakowanym oktreotydem (można rozważyć także wykonanie echokardiogramu). W przypadku stwierdzenia zaawansowanej choroby przy małej lub średniej objętości guza i braku objawów hormonalnych zaleca się jedynie obserwację, można jednak także podać oktreotyd. Gdy objętość guza jest duża należy rozważyć ewerolimus (ewentualnie sumatrynub) lub terapię skierowaną bezpośrednio na wątrobę (gdy dominuje zajęcie tego organu). Podanie oktreotydu powinno być rozważone w większości przypadków. Wystąpienie zespołu rakowiaka wymaga leczenia opartego głównie na podawaniu analogów somatostatyny.
Europa	ESMO, 2012 ²⁴ i 2015 ²²	Proces diagnostyczny jest zależny od uzyskania próbki tkanki dobrej jakości, należy przeprowadzić drobiazgową analizę immunohistochemiczną. W przypadku podejrzenia nowotworów o charakterze neuroendokrynnym należy przeprowadzić oznaczenie chromograniny A i synaptofizyny. Zaleca się szczegółowe analizy podstawowych oznaczeń parametrów biochemicznych i krwi CT oraz w zależności od obserwowanych objawów także endoskopii oraz obrazowania FDG/PET. Do brzo zróżnicowane guzy neuroendokrynnego pochodzenia należą do grupy nowotworów o korzystnym profilu ryzyka, których leczenie zbliżone jest do leczenia nowotworów o znanej pierwotnej lokalizacji i obejmuje podawanie analogów somatostatyny, streptozocyny, 5-FU, sumatrynubu lub ewerolimusu. Kwestia podawania terapii celowanych pacjentom z nowotworami o nieznanym pochodzeniu pozostaje nierozstrzygnięta. Pacjenci z guzami neuroendokrynnymi powinni być leczeni w wyspecjalizowanych ośrodkach. Guzy neuroendokrynnego pochodzenia powstające w różnych częściach układu pokarmowego różnią się w zakresie swojej biologii oraz objawów klinicznych (około 50% GEP-NETs ma pochodzenie jelitowe a w 30% z nich występuje zespół rakowiaka, około 30% GEP-NETs ma pochodzenie trzustkowe). Biopsja a następnie badania immunohistochemiczne (w tym Ki-67) są niezbędne we wszystkich przypadkach. Zaleca się wykonywanie somatostatynowej scyntygrafii receptorowej (można zastąpić metodą PET), jednak ze względu na fakt, że nie wszystkie guzy charakteryzują się dużą liczbą receptorów somatostatynowych metoda ta powinna być uzupełniona o badania CT i MRI, ewentualnie także endoskopię. Kluczowe jest także oznaczenie markerów nowotworów NET, przede wszystkim chromograniny A, oraz innych wynikających z pochodzenia guza. Standardową terapią choroby zaawansowanej lub z przerzutami (z pominięciem operacji chirurgicznej) jest podanie analogów somatostatyny. Można rozważyć także kontrolowanie objawów oparte na interferencji alfa, jednak stanowi on raczej drugą linię terapii ze względu gorszy profil bezpieczeństwa w stosunku do analogów somatostatyny. Analogi somatostatyny zalecane są jako pierwsza linia terapii zarówno w przypadku normalnie czynnych jak i nieczynnych nowotworów G1/G2 w chorobie postępującej. Do terapii specyficznych zalicza się leczenie

	<p>ENETS, 2012⁵⁵</p>	<p>eweralinusera, w monoterapii lub w połączeniu z analogami somatostatyny, a w przypadku nowotworów trzustkowych także sunitynib i pazopanib. Chemioterapia zalecana jest jedynie w przypadku guzów G3 i przerzutów guzów G2, dla nowotworów G1 nie otrzymuje się zadowalających efektów leczenia. Dłbiecującą formą leczenia jest celowana terapia radioizotopowa analogami somatostatyny (PRRT), polegająca na użyciu analogów somatostatyny znakowanych radioizotopami.</p> <p>Diagnostyka nowotworu powinna obejmować analizę histopatologiczną oraz metody immunohistochemiczne ukierunkowane na wykrycie odpowiednich markerów (synaptofizyny, chromograniny A), ocenę aktywności proliferacyjnej poprzez Ki67 (w przypadku nowotworów o znanym pochodzeniu zalecane jest przeprowadzenie także dalszych badań biochemicznych specyficznych dla lokalizacji). U pacjentów z nowotworami o nieznanym pochodzeniu analiza hormonów, monoamin i czynników transkrypcyjnych może zasugerować pierwotną lokalizację nowotworu (np. CDX-2, serotonina, PP/glukagon, gastryna/somatostatyna). Przy guzach G1 i G2 wymagana jest somatostatynowa scyntygrafia receptorowa, w przypadku guzów o nieznanym pochodzeniu uzupełniona o SPET/CT (tomografia emisyjna pojedynczych fotonów) i trójfazową CT albo metodami PET/CT (przy wykorzystaniu analogów somatostatyny znakowanych ⁶⁸Ga), zwłaszcza gdy somatostatynowa scyntygrafia receptorowa okazała się niewystarczająca do określenia pierwotnej lokalizacji nowotworów. W zależności od sytuacji klinicznej wykorzystuje się różne formy tych metod, a także endoskopię.</p> <p>Przy wyborze odpowiedniego leczenia należy wziąć pod uwagę szereg czynników, takich jak hormonalna czynność nowotworu, lokalizacja pierwotna, stopień rozwoju i rodzaj (ang. <i>grading</i>), zakres przerzutów do wątroby oraz ich obecność poza wątrobą np. w kościach. Terapia wykorzystująca analogi somatostatyny jest standardem postępowania bez względu na lokalizację nowotworu hormonalnie czynnego; u pacjentów u których obserwuje się ich nietolerancję (lub gdy nie udaje się opanować zespołu rakowiaka) zalecany jest interferon alfa. Analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) są u 70-90% pacjentów skuteczne w leczeniu zespołu rakowiaka i innych zespołów wynikających z nadmiernego wydzielania hormonów. W zależności od objawów stosuje się także inhibitory pompy protonowej oraz eweralinusera; korzystne efekty uzyskiwano także wykorzystując celowaną terapię radioizotopową analogami somatostatyny (PRRT). Choć działanie przeciwnowotworowe analogów somatostatyny jest słabe, stabilizację choroby uzyskuje się u 50-60% pacjentów, dzięki czemu preparaty te (zwłaszcza oktreotyd*) zalecane są jako związki antyproliferacyjne w leczeniu nowotworów hormonalnie czynnych i nieczynnych wywodzących się ze środkowej części jelita. Analogi somatostatyny stosuje się również w przypadku nieczynnych hormonalnie postępujących nowotworów G1 wywodzących się z jelita cienkiego, a także wolno postępującej choroby z dwunastnicy, żółtka i trzustki (G1). We wszystkich przypadkach przed podjęciem decyzji dotyczącej leczenia należy wziąć pod uwagę stopień rozwoju nowotworu (brak dowodów uzasadniających wyższą skuteczność wczesnego podania analogów somatostatyny). Brak również wystarczających danych dotyczących skuteczności analogów somatostatyny w leczeniu nowotworów G2.</p> <p>Należy rozważyć podanie analogów somatostatyny także u pacjentów, u których wynik somatostatynowej scyntyografii receptorowej okazał się negatywny, przy czym u pacjentów z dużym ciężarem nowotworu pozytywny wynik jest wymagany by rozpocząć taką terapię w celach antyproliferacyjnych. Przy terapii interferonem alfa stabilizację choroby uzyskuje się u ok. 40-50% pacjentów (kandydatami do takiej terapii są przede wszystkim pacjenci z wolno postępującą chorobą, w stadium G1 oraz ci, u których somatostatynowa scyntygrafia receptorowa nie dała pozytywnych wyników), jednakże jednoczesne podawanie in interferonu alfa i analogów somatostatyny nie jest zalecane.</p> <p>Chemioterapia jest zalecana u pacjentów z nowotworem trzustkowym, z jelita przedniego (stadium G2) oraz zawsze w przypadku guzów G3. Pacjenci z nowotworami neuroendokrynnymi G1/G2 raczej nie powinni być leczeni poprzez chemioterapię (z wyjątkiem nowotworów wywodzących się z jelita w przypadku gdy wcześniejjsze linie nie dały spodziewanych efektów).</p> <p>W badaniach klinicznych korzystne wyniki uzyskiwano także przy celowanej terapii radioizotopowej analogami somatostatyny (PRRT). W</p>
--	---------------------------------	--

* Wytyczne zostały wydane przed publikacją wyników badania CLARINET.

		<p>przypadku nowotworów trzustkowych można rozważyć także sunitynib i ewerolimus (u pacjentów, u których doszło do progresji po zastosowaniu chemioterapii); leczenie ewerolimusem może okazać się także skuteczne w przypadku pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi wywodzącymi się z trzustki.</p>
<p>Polska</p>	<p>PSCN i PTDK, 2013^{26,30}</p>	<p>Podstawowym markerem wykorzystywanym w diagnostyce jest chromogranina A. Wybór swoistych markerów diagnostycznych GEP-NET zależy od podejrzanego typu guza i objawów klinicznych (np. oznaczenie stężenia insuliny/glukozy, proinsuliny, peptydu C w przypadku insulino-ma). Klasyczne metody obrazowania (USG, CT i MRI) dają ograniczone wyniki w zakresie ustalania ognisk pierwotnych, większą czułość wykazują w zakresie przerzutów. W części przypadków wykonuje się także ultrasonografię, ultrasonografię endoskopową, panendoskopię, kolonoskopię i enteroskopię. Podstawowym badaniem mającym na celu określenie pierwotnego ogniska oraz ocenę stopnia zaawansowania jest obecnie wielofazowa CT z kontrastem, choć MRI ma podobną czułość. Często jedynym badaniem lokalizacyjnym jest obrazowanie receptorów somatostatynowych metodami medycyny nuklearnej (SRS, somatostatine-receptor scintigraphy, somatostatynowa scyntygrafia receptorowa), które choć ma największą czułość to jednak ze względu na brak możliwości precyzyjnego zlokalizowania zmiany musi być uzupełnione innymi badaniami (np. SPECT-CT, PET-CT). Somatostatynową scyntyografię receptorową stosuje się w celu określenia pierwotnej lokalizacji, określenia stopnia zaawansowania choroby, monitorowania po zabiegach operacyjnych oraz kwalifikacji do leczenia zinnymi (niepołączonymi z radionuklidem) i znakowanymi radioizotopowo analogami SST.</p> <p>Leczenie zależy od stopnia zróżnicowania (ryzyka złodliwości), zaawansowania (możliwe jest wykluczenie zmian przerzutowych przez adekwatne metody diagnostyki lokalizacyjnej), objawów hormonalnych w wyniku hipersekrecji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób. Podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NET odgrywają analogi SST, które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję. Leczenie analogami somatostatyny prowadzi się w celu opamowania objawów NET czynnych hormonalnie, eliminowania ryzyka wystąpienia przerzotu raka wątroby w okresie okołooperacyjnym u chorych z guzami hormonalnie czynnymi oraz leczenia chorych z progresją choroby (w tym z obecnością przerzutów, nawet bez objawów klinicznych). Przedmiotem dyskusji pozostają nadal wskazania do leczenia analogami SST chorych bez objawów, z przerzutami stwierdzonymi w chwili rozpoznania oraz po leczeniu chirurgicznym, radioizotopowym lub embolizacji. W leczeniu radioizotopowym NET wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG. Do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST kwalifikują się chorzy z silną ekspresją receptora SST.</p> <p>Chemioterapia ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego) w GEP-NET o wysokim lub średnim zróżnicowaniu (G1/G2). Uzupełniająca chemioterapia w przypadku NET o zróżnicowaniu wysokim lub średnim obecnie nie znajduje uzasadnienia. Istotnym kryterium kwalifikacji do leczenia systemowego chorych na GEP-NET G1 i G2 jest dynamika progresji (progresja w okresie krótszym niż rok) lub zagrożenie wydolności narządowej (zwłaszcza zróżnicowanie G2). Skuteczność chemioterapii w przypadku nowotworów G1/G2 jest większa w przypadku pochodzenia trzustkowego. U takich chorych można rozważyć także stosowanie ewerolimusu i sunitynibu. W porównaniu z analogami somatostatyny stosowanie interferonu alfa jest ograniczone ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa.</p>

1.1.8.1 Podsumowanie

Zidentyfikowano 6 (7) aktualnych (2012-2015) wytycznych dotyczących leczenia guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia u dorosłych pacjentów z przerzutami, u których nie ma możliwości przeprowadzenia operacji chirurgicznej: 3 europejskie, 1 (2) polskie i 2 amerykańskie. Aktualne wytyczne zalecają następujące działania:

- Diagnostykę opartą na biopsji, badaniach immunohistochemicznych (w szczególności oznaczenia synaptofizyny, chromatograniny A, ocenę aktywności proliferacyjnej poprzez Ki67, w przypadku nowotworów o znanym pochodzeniu zalecane jest przeprowadzenie także dalszych badań biochemicznych specyficznych dla lokalizacji, w pozostałych przypadkach analiza hormonów, monoamin i czynników transkrypcyjnych może zasugerować pierwotną lokalizację nowotworu;
- Badania lokalizacyjne metodami obrazowymi, w szczególności wielofazową CT, MRI oraz somatostatynową scyntyografię receptorową; korzystne jest obrazowanie także innymi metodami takimi jak SPECT, PET, ultrasonografii oraz metodami endoskopowymi; często niezbędne jest połączenie różnych metod;
- Leczenie może mieć na celu kontrolę objawów lub działanie antyproliferacyjne. W przypadku nowotworów G1/G2 zastosowanie mają analogi somatostatyny (oprowadzenie objawów raczej w przypadku nowotworów czynnych hormonalnie), w drugiej linii także interferon alfa, chociaż charakteryzuje się on mniej korzystnym profilem bezpieczeństwa. W niektórych przypadkach zalecane są także ewerolimus i sunitynib (sunitynib tylko w nowotworach trzustkowych);
- Podanie analogów somatostatyny nie jest uzależnione od wyników somatostatynowej scyntyografii receptorowej, choć przy jej negatywnych rezultatach przy decyzji terapeutycznej należy wziąć pod uwagę wielkość nowotworu;
- Chemioterapia zwykle nie ma zastosowania w przypadku nowotworów G1/G2, wyjątek może stanowić bardzo zaawansowane stadium choroby.

1.1.9 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

1.1.9.1.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych

Na stronie internetowej Agencji Oceny Technologii Medycznych, nie odnaleziono żadnych stanowisk Agencji odnoszących się do zastosowania lanreotydu (Somatuline Autogel®) we wnioskowanym wskazaniu. Stronę AOTM przejrano także pod względem rekomendacji odnoszących się do zastosowania lanreotydu ogólnie w terapii guzów

neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GEP-NET) - w tym zakresie również nie odnaleziono żadnych rekomendacji.

1.1.9.1.2 Rekomendacje innych agencji

Przeszukano strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych (data ostatniego przeszukiwania: 17.11.2015):

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) - Wielka Brytania,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Wielka Brytania,
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) - Wielka Brytania,
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) - Walia,
- Scottish Medicines Consortium (SMC) - Szkocja,
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) - Szwecja,
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - Australia,
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Kanada,
- Haute Autorité de Santé (HAS) - Francja,
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) - Czechy,
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) - Belgia,
- Zorginstituut Nederland (ZINL) - Holandia,
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) - Niemcy.

Na stronach internetowych powyżej wymienionych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono żadnych rekomendacji, które dotyczyłyby zastosowania lanreotydu (Somatuline Autogel®) we wnioskowanym wskazaniu. Strony agencji przejrano także pod względem rekomendacji odnoszących się do zastosowania lanreotydu ogólnie w terapii guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GEP-NET) - w tym zakresie również nie odnaleziono żadnych rekomendacji.

Brytyjska agencja NICE została zaproszona do wykonania oceny efektywności klinicznej i ekonomicznej m.in. lanreotydu stosowanego w terapii nieoperacyjnych, zaawansowanych lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego - wyniki oceny nie są jeszcze znane.³⁷

1.2 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Somatuline Autogel®.³⁸

1.2.1 Somatuline Autogel®

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Lanreotyd (w postaci lanreotydu octanu)
Opatentowana nazwa handlowa	Somatuline AUTOGEL®
Grupa farmakoterapeutyczna [Kod ATC]	hormony podwzgórza; somatostatyna i analogi (H01CB03)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Ipsen Pharma 65 Quai Georges Gorse 92100 Boulogne Billancourt Francja
Data dopuszczenia do obrotu w UE	29.04.2004

Postać farmaceutyczna oraz skład jakościowy i ilościowy

Każda fabrycznie napełniona ampułko-strzykawka zawiera przesycony roztwór lanreotydu octanu, o stężeniu odpowiadającym 0,246 mg lanreotydu w postaci zasady na 1 mg roztworu, co zapewnia rzeczywistą dawkę lanreotydu w jednej iniekcji wynoszącą odpowiednio 60 mg, 90 mg lub 120 mg.

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Roztwór biały do jasnożółtego, o półstałej konsystencji.

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Somatuline Autogel jest wskazany:

- W długotrwałym leczeniu chorych na akromegalię, gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) pozostają nieprawidłowe po operacji i (lub) radioterapii oraz u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i (lub) zastosowanie radioterapii. Celem postępowania w akromegalii jest obniżenie stężeń GH i IGF-1, i o ile jest to możliwe, doprowadzenie ich do wartości prawidłowych.
- W leczeniu objawów związanych z akromegalią.
- Leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części przełyka, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk

pierwotnych w końcowej części przjelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami.

- W leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części przjelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przjelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami.

Zalecana dawka to jedno wstrzyknięcie produktu Somatuline Autogel® 120 mg podawane co 28 dni. Leczenie produktem Somatuline Autogel® należy prowadzić tak długo, jak jest to konieczne w celu kontroli guza.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Somatuline Autogel® u dzieci i młodzieży z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na szeroki zakres dawek terapeutycznych lanreotydu.

Sposób podawania

Produkt Somatuline Autogel należy wstrzykiwać głęboko podskórnym w górny zewnętrzny kwadrant pośladka.

W przypadku pacjentów leczonych z powodu akromegalii lub objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi, którzy otrzymują stabilną dawkę produktu Somatuline Autogel oraz po odpowiednim przeszkoleniu, produkt może być podany samodzielnie przez pacjenta lub przez przeszkoloną osobę. W przypadku samodzielnego podania leku iniekcje należy podawać w górną, zewnętrzną powierzchnię uda.

Decyzję o tym, czy pacjent może wykonywać iniekcje samodzielnie, czy powinna je podawać przeszkolona osoba, powinien podjąć lekarz.

Niezależnie od miejsca wykonania iniekcji, nie należy przy tym tworzyć fałdu skóry, a igłę należy wprowadzać z sposób zdecydowany, na całą jej długość, prostopadle do powierzchni skóry. Iniekcje należy podawać naprzemiennie po lewej i prawej stronie ciała.

Mechanizm działania

Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Podobnie jak somatostatyna, lanreotyd jest inhibitorem różnych funkcji endokrynych, neuroendokrynych, egzokrynych i parakrynych. Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów somatostatyny (SSTR) 2 i 5, oraz obniżone powinowactwo do ludzkich receptorów SSTR 1, 3 i 4. Uważa się, że działanie produktu na receptory SSTR 2 i 5 jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za zahamowanie wydzielania GH. Lanreotyd wykazuje wyższą aktywność niż naturalna somatostatyna oraz cechuje się dłuższym czasem działania.

Lanreotyd, podobnie jak somatostatyna, wykazuje ogólne działanie hamujące czynność zewnątrzwydzielniczą. Hamuje podstawowe wydzielanie motyliny, GIP (żółtkowego peptydu hamującego) oraz polipeptydu trzustkowego, natomiast nie ma istotnego wpływu na wydzielanie sekretyny i gastryny na czczo. Lanreotyd zmniejsza także stężenie chromograniny A w osoczu i 5-HIAA (kwas 5-hydroksyindolooctowy) w moczu u pacjentów z guzami GEP-NET i podwyższonym stężeniem tych markerów nowotworowych.

Lanreotyd wyraźnie hamuje poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy kręzkowej górnej i żyły wrotnej. Lanreotyd znacznie obniża stymulowane prostaglandyną E1 wydzielanie wody, sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego. Lanreotyd obniża stężenie prolaktyny u przewlekle leczonych pacjentów chorych na akromegalię.

1.3 Technologie opcjonalne

Niniejszy rozdział prezentuje technologie opcjonalne dla lanreotydu stosowanego w terapii neuroendokrynych guzów żółtkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanej pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk w końcowej części przejelita, które zostały uwzględnione w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie ich doboru.

1.3.1 Uzasadnienie wyboru technologii opcjonalnych

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Niniejsza analiza dotyczy zastosowania lanreotydu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi, neuroendokrynnymi guzami GEP-NET (G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%)) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przjelita.

Zgodnie z wytycznymi (rozdział 1.1.B), w zakresie leczenia farmakologicznego guzów neuroendokrynnych GEP wykorzystywane są następujące metody:

- analogi somatostatyny,
- interferon α (INF α),
- chemioterapia,
- terapia radioizotopowa,
- inne terapie (ewerolimus, sunitynib).

Analogi somatostatyny

Analogi somatostatyny stosuje się jako I linię leczenia. Oprócz wnioskowanego lanreotydu (obecnie lanreotyd jest refundowany m. in. w terapii guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części przjelita i trzustki, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami) w terapii guzów GEP-NET stosuje się również oktreotyd. Zgodnie z ChPL, oktreotyd jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu (leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części przjelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznające się w środkowej części przjelita).³⁹ Według danych przedstawionych w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, oktreotyd jest obecnie refundowany we wskazaniu C80 (katalog C (leki, stosowane w ramach chemioterapii), załącznik C45a oraz katalog A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)).⁴⁰ Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej oktreotyd jest technologią obecnie stosowaną we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym stanowi technologię opcjonalną dla lanreotydu.* Przy czym należy podkreślić, że lanreotyd i oktreotyd nie są równoważnymi lekami. Pomimo wspólnego mechanizmu

* Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku obecnie w Polsce refundowane są dwa preparaty zawierające w swoim składzie substancję czynną oktreotyd: Sandostatir[®] oraz Sandostatir Lar[®]. Zgodnie z ChPL Sandostatir[®] zarejestrowany jest jedynie we wskazaniu: łagodzenie objawów spowodowanych hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelita i trzustki. Sandostatir[®] występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 50 μ g/ml i 100 μ g/ml. Ze względu na brak rejestracji w zakresie leczenia guzów NET (jak wspomniano powyżej Sandostatir[®] jest zarejestrowany jedynie w leczeniu objawów guzów NET), Sandostatir[®] nie stanowi technologii opcjonalnej dla lanreotydu.

działania, obie substancje różnią się specyfiką działania klinicznego, tolerancją oraz działaniami niepożądanymi. Różnią się także formacją farmaceutyczną oraz sposobami podania. Różnice w budowie cząsteczek i wynikające z tego różnice powinowactwa do receptorów somatostatynowych oraz inna farmakokinetyka wpływają na efekt zdrowotny obu preparatów.⁴¹

Interferon α

Na podstawie informacji przedstawionych w wytycznych klinicznych, interferon α zalecany jest jako II linia leczenia, ze względu na mniej korzystnym profil bezpieczeństwa w porównaniu z analogami somatostatyny. Zgodnie z ChPL, jedynie interferonu alfa-2b (IntronA®, refundowany w Polsce) jest zarejestrowany we wskazaniu związanym z guzami NET (leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka”).⁴² Według danych przedstawionych w załącznikach do obwieszczenia Ministra Zdrowia (katalog B - leki dostępne w ramach programu lekowego, załączniki B.1 i B.2; i katalog C - leki, stosowane w ramach chemioterapii, załącznik C34), nie jest obecnie refundowany we wskazaniu CBO, dlatego też nie może stanowić technologii opcjonalnej dla lanreotydu.⁴⁰

Chemioterapia

Według wytycznych klinicznych, chemioterapia jest wykorzystywana przede wszystkim w przypadkach zaawansowanej postaci choroby (G3), szczególnie w nisko zróżnicowanych guzach trzustki (w przypadku guzów G1/G2, wyjątek może stanowić bardzo zaawansowane stadium choroby, patrz rozdział 1.1.B). Niniejsza analiza dotyczy guzów GEP-NET, wysoko bądź pośrednio zróżnicowanych (G1/G2), z tego względu chemioterapia nie może stanowić technologii opcjonalnej dla wnioskowanego lanreotydu.

Terapia radioizotopowa

Terapia radioizotopowa, stanowi bardziej radykalną formę leczenia, której głównym celem jest zmniejszenie wielkości guza. Natomiast celem terapii analogami somatostatyny poza zmniejszeniem wielkości guza jest również łagodzenie objawów. Terapia radioizotopowa ma charakter jednorazowy, podczas gdy terapią analogami somatostatyny jest przewlekłym leczeniem. Jednocześnie zastosowanie terapii radioizotopowej nie wyklucza zastosowania w przyszłości terapii analogami somatostatyny. Ponadto, zgodnie z informacjami przedstawionymi w polskich wytycznych (PSCN i PTOK, patrz rozdział 1.1.B) do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST kwalifikują się chorzy z silną ekspresją receptora SST. Niniejsze ograniczenie subpopulacji nie występuje w przypadku terapii lanreotydem. Zgodnie z powyższymi informacjami, terapia radioizotopowa nie może stanowić technologii opcjonalnej dla lanreotydu.

Inne farmakoterapie

Według wytycznych klinicznych w terapii guzów GEP-NET wykorzystuje się również ewerolimus i sunitynib. W Polsce obie te substancje są refundowane w ramach programu lekowego - Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki⁴⁰. Żadna z wyżej wymienionych substancji nie jest refundowana we wskazaniu CBO.⁴⁰ Zgodnie z powyższymi informacjami, ani ewerolimus, ani sunitynib nie mogą stanowić technologii opcjonalnej dla lanreotydu.

Podsumowując, zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych oraz danymi dotyczącymi statusu refundacyjnego (w Polsce) substancji omawianych powyżej, jedyną technologią opcjonalną dla lanreotydu (Somatuline Autogel®) jest oktreotyd - Sandostatin LAR®.

1.3.1.1 Sandostatin LAR®

Najważniejsze informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Sandostatin LAR®,³⁹

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Oktreotyd (w postaci octanu)
Opatentowana nazwa handlowa	Sandostatin LAR®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Somatostatyna i jej analogi (H01CB02)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa
Data dopuszczenia do obrotu w UE	24.11.1999

Postać farmaceutyczna

- Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.
- Proszek: proszek barwy białej lub białej z odcieniem żółtego.
- Rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań: przejrzysty roztwór, bezbarwny lub o barwie lekko żółtej lub brązowej.
- Produkt leczniczy Sandostatin LAR® jest długo działającym wstrzyknięciem depotzawierającym oktreotyd.
- Proszek (mikrogranulki do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań) należy dodać do rozpuszczalnika bezpośrednio przed wstrzyknięciem domięśniowym.

Produkt leczniczy Sandostatin LAR® zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, tzn. zasadniczo jest wolny od sodu.

* powyższe substancje refundowane są również w ramach innych programów lekowych, ale niniejsza analiza dotyczy guzów NET, dlatego też skupiono się jedynie na programie lekowym związanym z powyższym wskazaniem.

Wskazania do stosowania

- Leczenie pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii.
- Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, np. rakowiakami z cechami zespołu rakowiaka.
- Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części przjelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części przjelita.
- Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH:
 - o gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i (lub) radioterapii,
 - o u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie,
 - o u pacjentów napromienianych, aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części przjelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczone ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części przjelita

Zalecana dawka produktu leczniczego Sandostatin LAR wynosi 30 mg, podawana co 4 tygodnie. Leczenie produktem Sandostatin LAR w celu zahamowania rozwoju guza należy kontynuować w sytuacji braku progresji guza.

Dzieci

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Sandostatin LAR u dzieci jest ograniczone.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu z produktem leczniczym Sandostatin podawanym podskórnym nie było konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Sandostatin LAR w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sandostatin LAR może być podawany wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Kolejne wstrzyknięcia domięśniowe należy wykonywać w lewy lub prawy mięsień pośladkowy.

Mechanizm działania

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez wewnętrznywydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

W przeciwieństwie do somatostatyny oktreotyd hamuje przede wszystkim uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje efektu z odbicia wynikającego z hipersekrecji hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią).

1.4 Oceniane punkty końcowe

W analizie oceniano punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

W zakresie skuteczności leczenia oceniano następujące punkty końcowe:

- dotyczące progresji:
 - o przeżycie wolne od progresji (ang. progression - free survival),
 - o udział pacjentów bez progresji,
 - o czas do progresji,
- dotyczące przeżywalności:
 - o całkowite przeżycie (ang. overall survival),
- poziom markerów nowotworowych:
 - o poziom chromograniny A,
- ocena jakości życia:
 - o kwestionariusz EORTC QLQ-C30,
 - o kwestionariusz EORTC QLQ-GINET21.

W zakresie bezpieczeństwa i tolerancji oceniano takie punkty końcowe, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
- zdarzenia niepożądane według intensywności,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania lanreotydu (preparatu Somatuline Autogel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i część guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części jelita.

Tabela 10. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO⁶:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i część guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części jelita
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> Somatuline Autogel® (lanreotyd)
Komparatory (C)	<ul style="list-style-type: none"> Sandostatyn LAR® (oktreotyd) Placebo (na użytek porównania pośredniego)
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>W zakresie skuteczności i efektów zdrowotnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dotyczące progresji: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (ang. progression - free survival), udział pacjentów bez progresji, czas do progresji, dotyczące przeżywalności: <ul style="list-style-type: none"> całkowite przeżycie (ang. overall survival), poziom markerów nowotworowych: <ul style="list-style-type: none"> poziom chromograniny A, ocena jakości życia: <ul style="list-style-type: none"> kwestionariusz EORTC QLQ-C30, kwestionariusz EORTC QLQ-GINET21. <p><u>W zakresie bezpieczeństwa i tolerancji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zdarzenia niepożądane według intensywności, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

⁶ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - o Pubmed (Medline),
 - o EMBASE,
 - o The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - o Center for Reviews and Dissemination,
 - o strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię poszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>.

W trakcie poszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono w dniach: 24/26.11.2015.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.Ch. i B.Sz.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w

języku angielskim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
 - o dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i część guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przjelita.
- Badana interwencja:
 - o lanreotyd (Somatuline Autogel®), schemat zgodny z ChPL: 120 mg podawane co 28 dni.
- Technologia opcjonalna:
 - o oktreotyd (Sandostatim LAR®), schemat zgodny z ChPL: 30 mg podawane co 28 dni,
 - o placebo na użytek porównania pośredniego.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne), w zakresie skuteczności leczenia:
 - o dotyczące progresji:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*),
 - udział pacjentów bez progresji,
 - czas do progresji,
 - o dotyczące przeżywalności:
 - całkowite przeżycie (ang. *overall survival*),
 - o poziom markerów nowotworowych:
 - poziom chromograniny A,
 - o ocena jakości życia:
 - kwestionariusz EORTC QLQ-C30,
 - kwestionariusz EORTC QLQ-GINET21.
- w zakresie bezpieczeństwa leczenia:
 - o zdarzenia niepożądane ogółem,
 - o zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
 - o zdarzenia niepożądane według intensywności,
 - o poważne zdarzenia niepożądane,
 - o zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.
- Metodyka badania:
 - o prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją.

Poszukiwano również opracowań wtórnych dotyczących zastosowania lanreotydu w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET), które:

- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania, co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE).

Podobnie jak w przypadku badań pierwotnych nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

W przypadku badań pierwotnych kryteria wyłączenia z opracowania dotyczyły:

- Badanej populacji:
 - o pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku,
 - o badania na zdrowych ochotnikach.
- Interwencji:
 - o lanreotyd podawany w innej dawce niż zarejestrowana.
- Technologii opcjonalnej:
 - o oktreetotyd podawany w innej dawce niż zarejestrowana.
- Metodyki badań:
 - o opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania,
 - o badania pogładowe,
 - o badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją,
 - o badania retrospektywne, analizy post-hoc,
 - o badania bez grupy kontrolnej (obserwacyjne),
 - o abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

W przypadku badań wtórnych kryteria wyłączenia z opracowania obejmowały:

- badania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii),
- badania wtórne dotyczące innej populacji niż populacja wskazana we wniosku.

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące obu rodzajów badań, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (D.Ch.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (B.Sz.) pod względem

dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Dane ekstrahowano jedynie z pełnych publikacji (odrzucono m.in. abstrakty).

W przypadku, gdy w badaniu wyniki były raportowane w postaci SE (ang. *standard error*), wynik był przeliczany na odchylenie standardowe (SD) za pomocą uprzednio przygotowanego kalkulatora.

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań (ryzyko błędu systematycznego) oceniono przy użyciu skali Jadad⁴³. Prace oceniano także pod kątem:

- liczebności badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu badania;
- opisu użytych metod statystycznych;
- uzasadnienia liczebności populacji;
- opisu udziału sponsora;
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (D.Ch. i B.Sz.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.1.6 Metody oceny skuteczności leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Wyniki dotyczące progresji oraz przeżywalności, przedstawiono w formie mediany czasu (miesiące), hazardu względnego (hazard ratio, HR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (odds ratio, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB tj. liczbie pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*). Liczbę NNTB obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej ważonej różnicy (WMD - *weighted mean difference*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność lanreotydu z oktreotydem (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia.

3.1.7 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNTH tj. liczby pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*). Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo lanreotydu z oktreotydem (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio bezpieczeństwo leczenia.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii z zastosowaniem lanreotydu z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziałach 3.1.2 i 3.1.3.

W toku przeszukiwań baz danych BB9 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 15 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 3 opracowania pierwotne, które dotyczyły 2 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją.

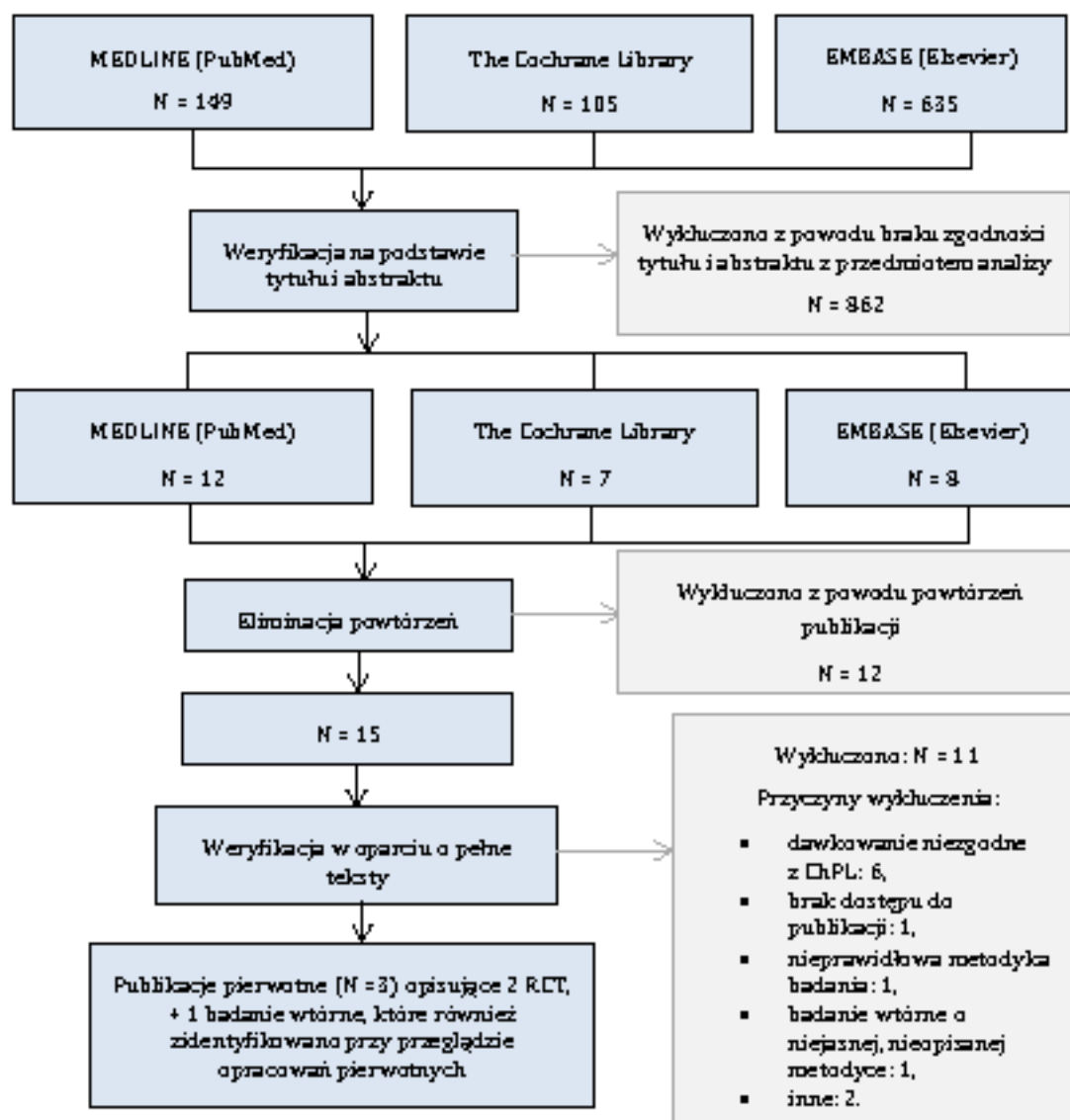
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa lanreotydu włączono:

- 1 badanie porównujące lanreotyd z placebo (CLARINET, jedna publikacja: Caplin 2014),
- 1 badanie porównujące oktreotyd z placebo (PROMID, dwie publikacje: Rinke 2009, Rinke 2010).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie clinicaltrials.gov, przedstawiono w aneksie 9.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

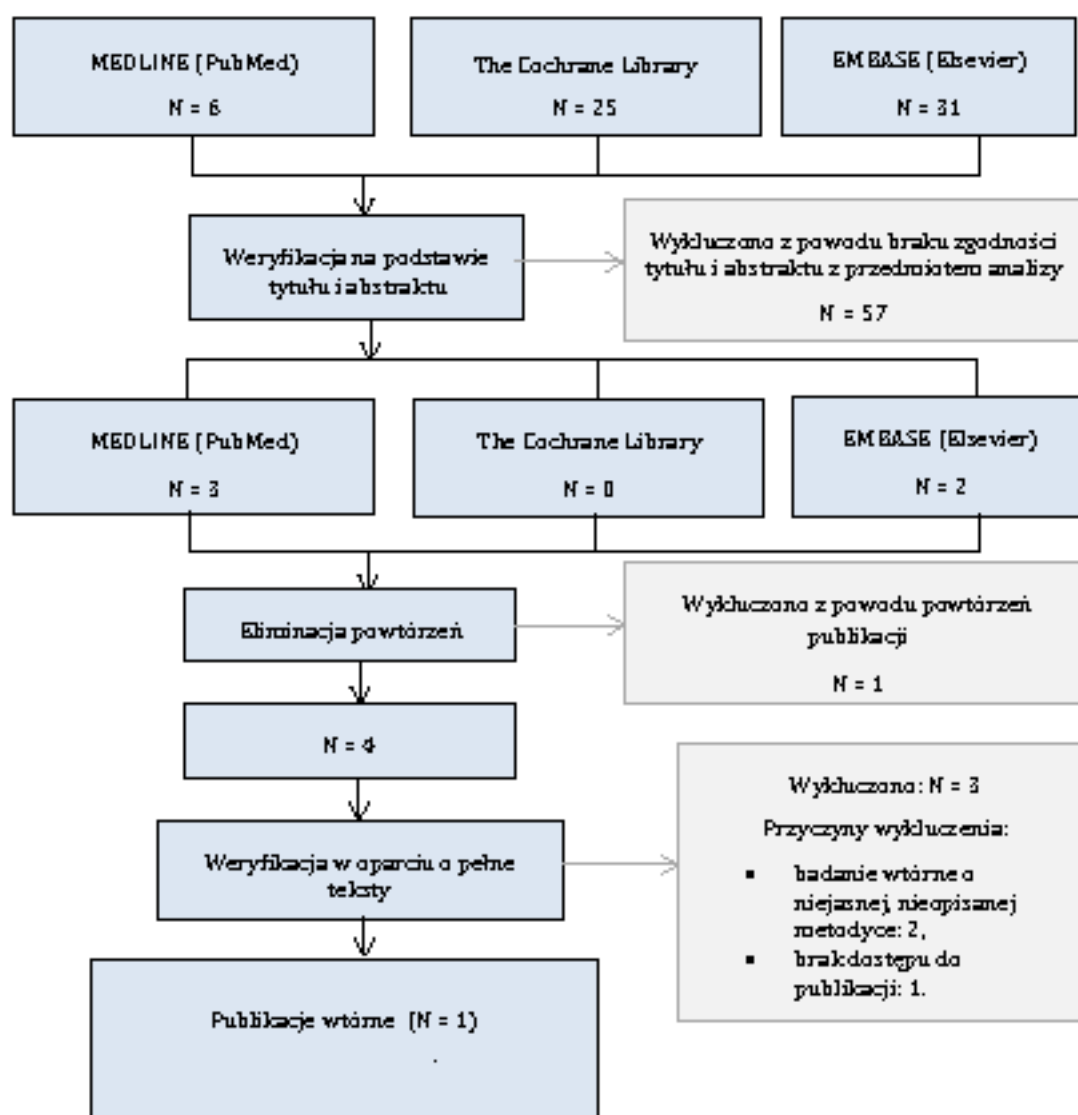
Rysunek 2. Selekcja prac włączonych do opracowania - diagram QUORUM.⁴⁴



W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (patrz rozdział 3.1.2) w toku przeszukiwań baz danych 62 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 4 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 1 opracowanie wtórne. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

Rysunek 3. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania - diagram QUORUM.⁴⁴



4.2 Opracowania wtórne

Do analizy włączono opracowania wtórne dotyczące zastosowania lanreotydu w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET), które:

- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania, co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE).

Łącznie zidentyfikowano 1 opracowanie spełniające powyższe kryterium:

- Sidéris 2012⁴⁵

Powyższe opracowanie dotyczyło oceny skuteczności analogów somatostatyny, stosowanych u pacjentów z neuroendokrynnymi guzami.

Zidentyfikowane opracowanie wtórne oraz uzyskane w nim najważniejsze wyniki dotyczące oceny skuteczności leczenia lanreotydem przedstawiono poniżej.

4.2.1 Sidéris 2012

Przegląd Sidéris 2012 miał na celu ocenę przeciwnowotworowego działania analogów somatostatyny (lanreotydu i oktreotydu) stosowanych w terapii pacjentów z neuroendokrynnymi guzami (w tym guzami GEP-NET).

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie dostępnych badań klinicznych w bazie Medline. W celu identyfikacji dodatkowych publikacji przeszukano również streszczenia opublikowane na stronach internetowych *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *Gastrointestinal Cancers Symposium* (ASCO-GI), *European Society for Medical Oncology* (ESMO) i *North American Neuroendocrine Tumor Society* (NANETS).

W zakresie oceny skuteczności lanreotydu, do niniejszego przeglądu włączono 10 pełnych publikacji, jeden abstrakt oraz jedno badanie zidentyfikowane w rejestrze badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>) - CLARINET. Badanie CLARINET zostało również uwzględnione w niniejszej analizie (pozostałe badania włączone do przeglądu Sidéris 2012 nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy min. ze względu na brak randomizacji, kontroli, bądź dawkę lanreotydu odmienną od dawki opisanej w ChPL). Przegląd Sidéris pochodzi z 2012 roku, w momencie jego tworzenia, wyniki badania CLARINET nie były jeszcze znane, dlatego też przedstawiono w nim jedynie ogólne dane, dotyczące metodyki powyższego badania.

W zakresie oceny skuteczności oktreotydu, do niniejszego przeglądu włączono 16 pełnych publikacji oraz jeden abstrakt. Wśród badań włączonych do przeglądu Sidéris 2012, znalazło się badanie PROMID, które zostało również uwzględnione w niniejszej analizie (pozostałe badania włączone do przeglądu Sidéris 2012 nie spełniły kryteriów

Lanreotyd (Somatostatina Autogel®) w leczeniu guzów GEP-NET nieczynnego pochodzenia – analiza efektywności klinicznej
włączenia do niniejszej analizy m.in. ze względu na brak randomizacji, kontroli, bądź dawkę oktreotydu odmienną od dawki opisanej w ChPL).

Wyniki uzyskane w zakresie obu randomizowanych, kontrolowanych badań (CLARINET, PROMID), przedstawiono w tabeli poniżej.

Podsumowując, dane uzyskane z badań włączonych do przeglądu Sidéris 2012 (a zwłaszcza z randomizowanego, kontrolowanego badania PROMID), wykazują działanie przeciwnowotworowe analogów somatostatyny i sugerują, że mogą one przyczynić się do spowolnienia wzrostu nowotworu.

Tabela 11. Podsumowanie wyników przedstawionych w przeglądzie Si d'érís 2012.

Badanie	N	Kryteria włączenia	Charakterystyka pacjentów	Leczenie	Czas podawania leków	% pacjentów z odpowiedzią guza na leczenie	
						częściowa odpowiedź	stabilna choroba
Lanreotyd							
CLARINET	265	dobrze lub średnio zróżnicowany, niefunkcjonalny GEP-NET	b.d.	lanreotyd ATG 120 raz co 28 dni	b.d.	b.d.	b.d.
Oktreotyd							
PRDM10	42	dobrze zróżnicowane guzy NET	KPS > 60% u wszystkich pacjentów, KPS > 80% u 83%, wcześniejsza resekcja chirurgiczna u 69%, brak wcześniejszego leczenia chemoterapią	oktreotyd LAR 30 raz co miesiąc	6 miesięcy	2%	67%
	43		KPS > 60% u wszystkich pacjentów, KPS > 80% u 83%, wcześniejsza resekcja chirurgiczna u 63%, brak wcześniejszego leczenia chemoterapią	placebo		2%	37%

ATG – Autogel; LAR- długo działające wstrzyknięcie (long-acting repeatable)

4.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach pierwotnych włączonych do analizy. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w postaci skalarnego ryzyka popełnienia błędu systematycznego (wg skali Jadad).⁴³

Oceny badań włączonych do opracowania dokonano na podstawie pracy:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania⁴:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Podsumowując, ryzyko błędu systematycznego włączonych do analizy badań: CLARINET i PROMID oceniono jako niskie. Oba badania zdobyły maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5.

⁴ Opracowano na podstawie: *Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17 (2):2-12.*

Tabela 12. Ocena badań zgodnie z kryteriami skali Jadad.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
CLARINET	1	1	1	1	1	5
PRDMID	1	1	1	1	1	5

5 Analiza wyników badań pierwotnych

W przypadku terapii nieoperacyjnych guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanej pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części jelita, technologią opcjonalną dla lanreotydu jest oktreotyd (patrz rozdział 1.3).

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących lanreotyd z technologią opcjonalną (badania typu *head-to-head*) przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator, placebo.

5.1 Lanreotyd vs Placebo

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie - CLARINET, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lanreotydu w porównaniu do placebo. Do niniejszego badania zakwalifikowano 204 pacjentów:

- 101 pacjentów do grupy otrzymującej lanreotyd - 120 mg co 28 dni (maksymalnie 24 zastrzyki),
- 103 pacjentów do grupy otrzymującej placebo.

Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (lub umiejscowieniu innym niż wymienione w tabeli z charakterystyką wyjściową populacji - patrz aneks 5) miało 15 pacjentów z grupy otrzymującej lanreotyd, oraz 11 pacjentów z grupy otrzymującej placebo.

Mediana ekspozycji na oceniane interwencje wynosiła: 24 miesiące (zakres: 1,0 do 25,3) i 15 miesięcy (zakres: 1,0 do 25,2), odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących lanreotyd i placebo.

5.1.1 Skuteczność

W zakresie skuteczności, w badaniu CLARINET oceniano następujące punkty końcowe:

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression Free Survival*) - czas do progresji choroby (progresja wg kryteriów RECIST) lub śmierć z dowolnej przyczyny w ciągu 96 tygodni od pierwszego podania leku (niniejszy punkt końcowy oceniano także w zdefiniowanych wcześniej subgrupach, m.in. w subgrupie pacjentów stratyfikowanych w zależności od umiejscowienia pierwotnego guza).

Drugorzędowe punkty końcowe:

- odsetek pacjentów bez progresji - odsetek pacjentów bez centralnie ocenianej progresji choroby lub zgonu w 48. i 96. tygodniu, miara przeżycia wolnego od progresji, niniejszy punkt różnił się od pierwszorzędnego punktu końcowego, ponieważ był oceniany w dyskretnych punktach czasowych (48. i 96. tydzień), pacjentów oceniano pod względem sukcesu bądź niepowodzenia leczenia,
- czas do progresji guza,
- całkowite przeżycie - czas od randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny (obserwacja prowadzona do 321 tygodnia, w przybliżeniu 80 miesięcy),
- poziom chromograniny A - odsetek pacjentów z redukcją $\geq 50\%$ poziomu chromograniny A (ostatnia ocena wykonana w 96. tygodniu, 24. miesiąc),
- ocena jakości życia - kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i QLQ-GINET21 (ostatnia ocena wykonana w 96. tygodniu, 24. miesiąc).

W zakresie wnioskowanej subpopulacji (pacjentów z nieznanym umiejscowieniem pierwotnym guza), wyniki przedstawiono jedynie dla pierwszorzędnego punktu końcowego. W przypadku pozostałych, ocenianych punktów, wyniki zawarte w badaniu CLARINET odnosiły się do populacji ogólnej (bez wyróżnienia subgrup pacjentów, stratyfikowanych według umiejscowienia pierwotnego guza). Ze względu na brak wyników dla pacjentów z nieznanym umiejscowieniem pierwotnym guza, na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano wyniki uzyskane dla wszystkich pacjentów włączonych od badania CLARINET (w tym dla pacjentów z nieznanym, pierwotnym umiejscowieniem guza).

Wyniki uzyskane w zakresie poszczególnych punktów końcowych omówiono w rozdziałach poniżej.

5.1.1.1 Przeżycie wolne od progresji

W analizie podstawowej przeżycia wolnego od progresji wykorzystano stratyfikowany test log-rank (stratyfikacja według progresji lub braku progresji guza na początku badania oraz według stosowania bądź braku wcześniejszej terapii). Analizę podstawową przeprowadzono w populacji pacjentów ITT, uwzględniając zgony i centralnie oceniane zdarzenia progresji choroby (wszyscy pacjenci, którzy nie mieli zdarzeń, byli w niniejszej analizie cenzurowani).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie lanreotydu wyniosła >24 miesięcy (nie została osiągnięta), była wyższa od mediany czasu przeżycia zaobserwowanej w grupie placebo, równej 18 miesięcy. Hazard względny w grupie lanreotydu względem grupy placebo wyniósł $HR=0,47$ $95\%CI=(0,30; 0,73)$, co oznacza, że w grupie stosującej lanreotyd ryzyko progresji choroby lub zgonu w ciągu 96 tygodniu po podaniu pierwszej dawki

badanego leku, zostało zmniejszone o 53% (wynik istotny statystycznie) – patrz tabela poniżej.

Tabela 13. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (miesiące) oraz wartość HR (populacja ITT, N=204) – analiza podstawowa.

Lanreotyd mediana (95% CI)*	Placebo mediana (95% CI)*	HR (95% CI)**	Wartość p***
mediana nie osiągnięta	18 (12,1; 24,0)	0,47 (0,30; 0,73)	<0,001

* mediana przeżycia wolnego od progresji obliczona przy pomocy metody Kaplana-Meiera; ** HR oraz przedziały oszacowano przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a; *** wartość p obliczono przy pomocy stratyfikowanego testu log-rank (stratyfikacja według progresji lub braku progresji guza na początku badania oraz według stosowania bądź braku wcześniejszej terapii).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy dodatkowej oraz wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonych w ramach oceny przeżycia wolnego od progresji (wyniki przedstawiono w suplemencie załączonym do badania CLARINET). We wszystkich analizowanych wariantach, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść lanreotydu. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie lanreotydu wyniosła >24 miesiące (nie została osiągnięta, jedynie w przypadku ostatniego wariantu wynik był niemożliwy do obliczenia) i była wyższa od mediany czasu przeżycia zaobserwowanej w grupie placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 14. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (miesiące) oraz wartość HR – analiza dodatkowa oraz analiza wrażliwości.

Parametr	Lanreotyd mediana (95% CI)	Placebo mediana (95% CI)	HR (95% CI) *	Wartość p**
Analiza dodatkowa				
Populacja zgodna z protokołem	mediana nie osiągnięta	18 (12,1; 21,1)	0,47 (0,30; 0,73)	<0,001
Test log-rank, bez uwzględnienia stratyfikacji	mediana nie osiągnięta	18 (12,1; 24,0)		
Analiza wrażliwości				
Pacjenci, którzy zostali wycofani z badania z powodu progresji (na podstawie decyzji badacza), pomimo centralnie ocenianej stabilnej postaci choroby, zostali uwzględnieni w analizie jako zdarzenia (przy uwzględnieniu zgonów i centralnie ocenianych zdarzeń progresji choroby)	mediana nie osiągnięta	15,0 (12,0; 18,3)	0,50 (0,33; 0,74)	<0,001
Wszyscy pacjenci, którzy zostali wycofani z badania, zostali uwzględnieni w analizie jako zdarzenia (przy uwzględnieniu zgonów i centralnie ocenianych zdarzeń progresji choroby)	mediana nie osiągnięta	13,0 (12,0; 13,0)	0,57 (0,39; 0,82)	<0,001

Parametr	Lanreotyd mediana [95% CI]	Placebo mediana [95% CI]	HR (95% CI) *	Wartość p ^{**}
Ocena nowotworu odwzorowana w wartościach nominalnych, przy użyciu 3-miesięcznego harmonogramu w roku 2 dla grupy lanreotydu, w celu zbadania potencjalnej straconiczności ze względu na zmniejszenie częstotliwości wykonywanych skanów w 2 roku	mediana nie osiągnięta	18,0 (12,0; 24,0)	0,47 (0,30; 0,73)	<0,001
Ocena nowotworu odwzorowana w wartościach nominalnych, w celu zbadania potencjalnej straconiczności w kontynuowanym harmonogramie	mediana nie osiągnięta	18,0 (12,0; 24,0)	0,48 (0,31; 0,74)	<0,001
PFS liczone od momentu rozpoczęcia leczenia, a nie od momentu randomizacji	wynik niemożliwy do obliczenia	18,0 (12,1; 24,0)	0,47 (0,30; 0,73)	<0,001

* HR oraz przedziały oszacowano przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a; ** wartość p obliczono przy pomocy niestratyfikowanego testu log-rank w przypadku analizy dodatkowej i stratyfikowanego testu log-rank w przypadku pozostałych wariantów (stratyfikacja według progresji lub braku progresji guza na początku badania oraz według stosowania bądź braku wcześniejszej terapii).

5.1.1.2 Przeżycie wolne od progresji (analiza w podgrupach)

Poniżej przedstawiono wyniki przeżycia wolnego od progresji uzyskane dla poszczególnych subgrup pacjentów, stratyfikowanych według umiejscowienia pierwotnego guza, stratyfikowanych według stopnia złośliwości guza oraz dla subgrup pacjentów stratyfikowanych wg objętości guza wątroby.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji, we wszystkich subgrupach lanreotydu wyniosła >24 miesiące (jedynie w przypadku subgrupy pacjentów z objętością guza wątroby > 25%, mediana czasu przeżycia wyniosła 24,1 miesiące, w pozostałych przypadkach mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta) i była wyższa od mediany czasu przeżycia zaobserwowanej w subgrupach placebo.

W niemal wszystkich przypadkach wyliczony hazard względny wskazywał na przewagę terapii lanreotydem (wyjątek stanowi subgrupa pacjentów z umiejscowieniem pierwotnym guza wjelicie grubym).

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji, w subgrupie pacjentów z nieznanym pierwotnym umiejscowieniem guza, przyjmujących lanreotyd wyniosła >24 miesiące i była wyższa od mediany czasu przeżycia zaobserwowanej w subgrupie placebo - 15 miesięcy. Hazard względny w subgrupie pacjentów przyjmujących lanreotyd względem subgrupy pacjentów otrzymującej placebo wyniósł HR=0,21 95%CI=(0,04; 1,03), uzyskany wynik nie był istotny statystycznie - patrz tabela poniżej.

Tabela 15. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (miesiące) oraz wartość HR – analiza w subgroupach (populacja ITT).*

Kryterium stratyfikacji		Liczba pacjentów	Lanreotyd mediana (95% CI)**	Placebo mediana (95% CI)**	HR (95% CI)**
Umiejscowienie pierwotne guza	jelito środkowe	73	mediana nie osiągnięta	21,1 [17,0; NC]	0,35 [0,16; 0,80]
	trzustka	91	mediana nie osiągnięta	12,1 [9,4; 18,3]	0,58 [0,32; 1,04]
	jelito grube	14	mediana nie osiągnięta	24,0	1,47 [0,16; 13,24]
	inne lub nieziane	26	mediana nie osiągnięta	15,0	0,21 [0,04; 1,03]
Stopień złośliwości	G1	141	mediana nie osiągnięta	18,3 [12,7; 24,0]	0,43 [0,25; 0,74]
	G2	61	mediana nie osiągnięta	12,1 [9,0; 18,0]	0,45 [0,22; 0,91]
Objętość guza wątroby	≤ 25%	137	mediana nie osiągnięta	21,1 [17,6; 24,4]	0,34 [0,18; 0,62]
	> 25%	67	24,1 [9,3; NC]	9,4 [6,3; 12,0]	0,45 [0,23; 0,88]

NC – wynik niemożliwy do obliczenia; * wszystkie analizy zostały oparte na zgonach i centralnie ocenianych zdarzeniach progresji choroby; ** mediana przeżycia wolnego od progresji obliczona przy pomocy metody Kaplana-Meiera; *** HR oraz przedziały oszacowano przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a.

Dodatkowo w suplemencie załączonym do badania CLARINET przedstawiono wyniki przeżycia wolnego od progresji uzyskane dla poszczególnych subgroupów pacjentów, stratyfikowanych wg parametrów z charakterystyki wyjściowej. Wyniki dla niniejszych subgroupów pacjentów przedstawiono jedynie w postaci HR (nie podano mediany czasu przeżycia wolnego od progresji). W prawie wszystkich przypadkach wyliczony hazard względny wskazywał na przewagę terapii lanreotydem (wyjątek stanowi subgroupa pacjentów z inną rasą oraz subgroupa pacjentów z progresją guza) – patrz tabela poniżej.

Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji, wartość HR – analiza w subgroupach (populacja ITT).*

Kryterium stratyfikacji		Liczba pacjentów	HR (95% CI)**
Płeć	mężczyźni	107	0,46 [0,26; 0,83]
	kobiety	97	0,40 [0,21; 0,77]
Wiek	≤ 65 lat	115	0,51 [0,29; 0,90]
	> 65 lat	89	0,38 [0,19; 0,74]
BMI	≤ średnia wartość	98	0,40 [0,22; 0,73]
	> średnia wartość	97	0,52 [0,27; 0,99]
Etniczność (rasa)	kanadyjska/biała	193	0,41 [0,26; 0,64]
	inne	11	1,95 [0,27; 13,95]

Kryterium stratyfikacji		Liczba pacjentów	HR (95% CI)**
Region	US	30	0,32 (0,10; 1,06)
	poza US	174	0,47 (0,30; 0,75)
	Europa zachodnia	120	0,45 (0,25; 0,80)
	Europa Wschodnia i Indie	54	0,60 (0,26; 1,40)
Czas od diagnozy	≤ 5 lat	172	0,54 (0,34; 0,85)
	> 5 lat	32	0,13 (0,03; 0,58)
IG67	≤ 2%	103	0,38 (0,20; 0,75)
	> 2 ≤ 5%	43	0,63 (0,28; 1,37)
	> 5 < 10%	17	0,15 (0,02; 1,26)
	nieznany	41	0,53 (0,20; 1,39)
Progresja guza	Tak	9	2,69 (0,43; 16,71)
	Nie	195	0,40 (0,26; 0,63)
Wcześniejsza terapia guzów NET	Tak	32	0,81 (0,29; 2,24)
	Nie	172	0,39 (0,24; 0,63)
Wcześniejsza chemioterapia guzów NET	Tak	29	0,73 (0,25; 2,11)
	Nie	175	0,41 (0,21; 0,80)
Wcześniejsza resekcja guza pierwotnego	Tak (jakakolwiek)	79	0,41 (0,21; 0,80)
	Nie (żadna)	125	0,47 (0,27; 0,84)
Wyjściowe EgA	≤ ULN	67	0,59 (0,27; 1,27)
	1-2 ULN	43	0,22 (0,08; 0,64)
	> 2 ULN	89	0,55 (0,30; 1,02)

ULN – górna granica normy; * wszystkie analizy zostały oparte na zgonach i centralnie ocenianych zdarzeniach progresji choroby; ** HR oraz przedziały oszacowano przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a.

5.1.1.3 Odsetek pacjentów bez progresji

Odsetek pacjentów bez progresji oceniano w 48. i 96. tygodniu. W zakresie powyższego punktu końcowego, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść lanreotydu [zarówno w 48. jak i 96. tygodniu] - patrz tabela poniżej.

Tabela 17. Odsetek pacjentów bez progresji.*

Udział pacjentów bez progresji	Lanreotyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	N	n (%)	N	n (%)			
48. tydzień	101	67 (66,3)	103	50 (48,5)	2,09 (1,19; 3,68)	0,011	5,62 (3,21; 22,48)
96. tydzień	101	53 (52,5)	103	26 (25,2)	3,27 (1,81; 5,91)	<0,001	3,67 (2,49; 6,96)

* każdy pacjent, który wycofał się z badania przed wizytą, był liczony jako osoba z postępem choroby, bądź jako zgon. Podobnie jak w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, zdarzenia progresji choroby były oceniane centralnie.

5.1.1.4 Czas do progresji guza

W zakresie czasu do progresji guza, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść lanreotydu. Mediana czasu do progresji guza w grupie lanreotydu wyniosła >24 miesiące (nie została osiągnięta), była wyższa od mediany czasu przeżycia zaobserwowanej w grupie placebo, równej 18 miesięcy ($p < 0,001$) - patrz tabela poniżej.

Tabela 18. Mediana czasu (miesiące) do progresji guza.

Lanreotyd mediana (95% CI)	Placebo mediana (95% CI)	Wartość p [*]
mediana nie osiągnięta	18 (12,1; 24,0)	<0,001

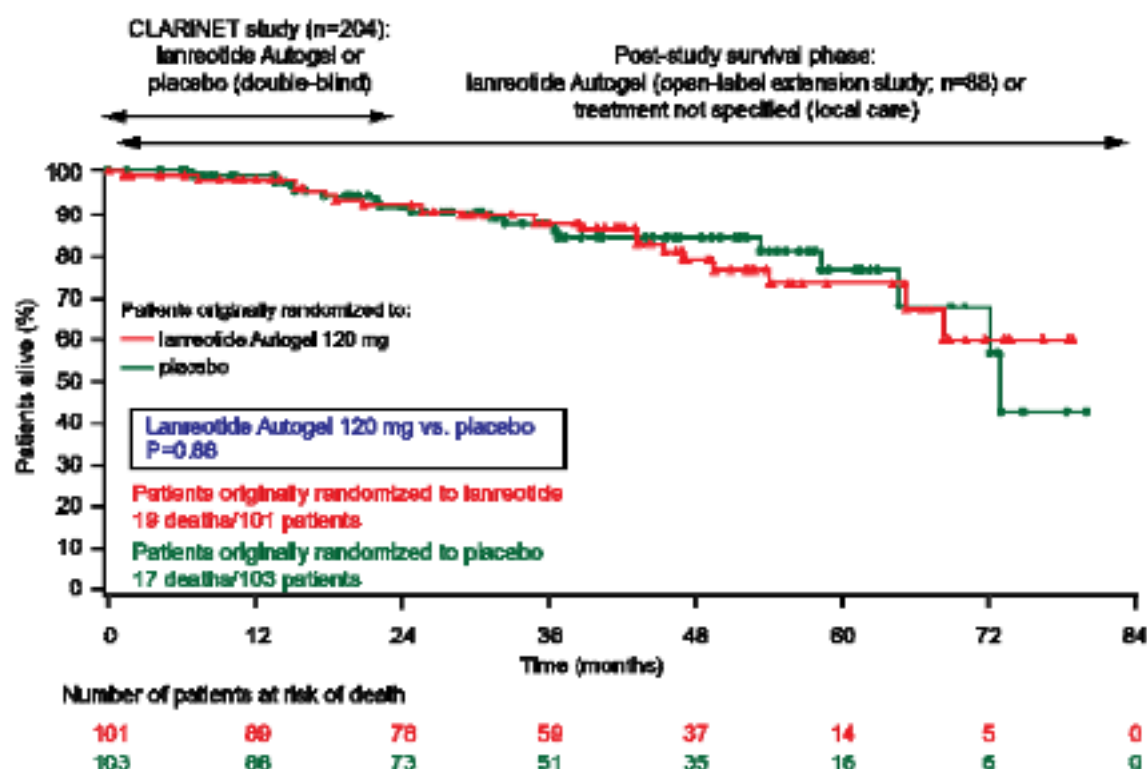
* wartość p obliczono przy pomocy testu log-rank.

5.1.1.5 Całkowite przeżycie

W zakresie całkowitego przeżycia nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo - patrz rysunek poniżej

Wyniki analizy dotyczącej całkowitego przeżycia należy interpretować ostrożnie, ze względu na zmiany w przyjmowanych interwencjach (w przedłużonej fazie badania pacjenci z grupy placebo przeszli do grupy lanreotydu, 47 z 88 pacjentów zmieniło interwencję) oraz ze względu na niepewności odnośnie leczenia stosowanego przez pacjentów, którzy zostali wycofani z badania, bądź nie kontynuowali przedłużonej fazy badania.

Rysunek 4. Całkowite przeżycie.*



* po zakończeniu badania, informacje dotyczące zgonów, uzyskiwane były poprzez bezpośredni kontakt badaczy z pacjentami (pacjenci o nieznanym statusie zostali ocenzurowani).

5.1.1.6 Poziom chromograniny A

W zakresie redukcji poziomu chromograniny A $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść lanreotydu - patrz tabela poniżej.

Tabela 19. Odsetek pacjentów z redukcją $\geq 50\%$ poziomu chromograniny A w stosunku do wartości wyjściowej (tydzień 96).

Lanreotyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość P	NNTB
N*	n (%)	N*	n (%)			
64	27 (42,2)	64	3 (4,7)	14,84 (4,21; 52,35)	<0,001	2,67 (1,97; 4,11)

* analizę przeprowadzono w subgrupie pacjentów z wyjściowym poziomem chromograniny A wyższym od górnej granicy normy (górna granica normy 98,1 $\mu\text{g/litr}$) oraz dla których dostępne były dane, które mogły zostać ocenione po wizycie wyjściowej.

5.1.1.7 Ocena jakości życia

W ocenie jakości życia wykorzystano 2 kwestionariusze zaproponowane przez European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC):

- QoL Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30 version 3.0) - kwestionariusz utworzony specjalnie dla pacjentów z nowotworami, uzupełniany samodzielnie przez chorego, zawierający 30 pytań dotyczących ogólnego stanu zdrowia, poszczególnych obszarów aktywności życiowej (fizyczności, ról życiowych, emocjonalności, poznawczości, funkcjonowania społecznego), objawów takich jak zmęczenie, bezsenność, brak apetytu, zatwardzenie, biegunka a także problemów finansowych.
- Neuroendocrine Carcinoid (QLQ-GINET21) - moduł przeznaczony dla pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi, zawierający 21 pytań dotyczących objawów choroby, skutków ubocznych leczenia, obrazu ciała, przejęcia chorobą, funkcjonowania społecznego, komunikacji, funkcji seksualnych.

Przykładowy wygląd powyższych kwestionariuszy przedstawiono w aneksie 11 i 12.

Uzyskane dane opracowano w sposób, który pozwolił na otrzymanie jednorodnych wyników w skali od 0 do 100, przy czym w częściach związanych z ogólnym stanem zdrowia bądź funkcjonowaniem wyższy wynik związany jest z lepszym stanem pacjenta, natomiast w przypadku symptomów wyższy wynik oznacza ich większe nasilenie.

5.1.1.7.1 Wyniki kwestionariuszy QOQ-C30 i QLQ-GINET21

Zarówno w przypadku parametrów kwestionariusza QOQ-C30 jak i w przypadku parametrów ocenianych w module QLQ-GINET21 nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 20. Wyniki kwestionariuszy QOQ-C30 i QLQ-GINET21, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (tydzień 96).

Parametr	Lanreotyd		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*		
QLQ-C30						
ogólny stan zdrowia	101	-5,18 (37,49)	103	-4,87 (37,55)	-0,31 (-1 0,61; 9,99)	0,953
funkcjonowanie fizyczne	101	-3,32 (29,14)	103	-3,80 (29,03)	0,48 (-7,50; 8,46)	0,906
funkcjonowanie ról życiowych	101	-4,83 (43,11)	103	-6,23 (42,93)	1,40 (-10,41; 13,21)	0,817
funkcjonowanie emocjonalne	101	-0,40 (37,18)	103	-1,31 (37,04)	0,91 (-9,28; 11,10)	0,861
funkcjonowanie poznawcze	101	-2,63 (35,28)	103	2,43 (35,22)	-5,06 (-14,73; 4,61)	0,307

funkcjonowanie społeczne	101	-1,45 (41,10)	103	-2,73 (41,00)	1,28 (-9,99; 12,55)	0,824
znożenie	101	-0,38 (39,30)	103	2,44 (39,07)	-2,82 (-13,57; 7,93)	0,608
nudności i wymioty	101	5,19 (27,94)	103	6,39 (27,91)	-1,20 (-8,86; 6,46)	0,759
ból	101	3,37 (35,58)	103	4,04 (35,42)	-0,67 (-10,41; 9,07)	0,893
duszności	101	0,82 (38,69)	103	-0,80 (39,07)	1,62 (-9,05; 12,29)	0,766
bezsenność	101	-5,41 (48,34)	103	-6,03 (47,90)	0,62 (-12,59; 13,33)	0,927
utrata apetytu	101	-1,15 (43,62)	103	2,04 (43,44)	-3,19 (-15,14; 8,76)	0,601
zaparcia	101	-2,80 (40,50)	103	-3,41 (40,60)	0,61 (-10,52; 11,74)	0,915
biegunka	101	2,70 (47,54)	103	4,27 (47,40)	-1,57 (-14,60; 11,46)	0,813
problemy finansowe	101	4,25 (43,01)	103	2,33 (42,83)	1,92 (-9,86; 13,70)	0,750
QLQ-GINET21						
objawy endokrynologiczne	101	-1,88 (31,05)	103	-0,26 (31,16)	-1,62 (-10,16; 6,92)	0,710
objawy żołądkowo-jelitowe	101	0,63 (28,34)	103	1,66 (28,42)	-1,03 (-8,82; 6,76)	0,796
objawy związane z leczeniem	101	-8,43 (34,12)	103	-2,75 (75,51)	-5,68 (-27,63; 16,27)	0,613
funkcje społeczne	101	0,30 (38,69)	103	1,74 (38,46)	-1,44 (-12,03; 9,15)	0,790
przyrost masy ciała	101	14,60 (40,70)	103	12,81 (40,70)	1,79 (-9,38; 12,96)	0,754
zmartwienia związane z chorobą	101	-4,56 (41,00)	103	-3,89 (41,10)	-0,67 (-11,94; 10,60)	0,907
objawy bólu mięśni/skości	101	-0,48 (49,04)	103	-0,96 (49,02)	0,48 (-12,98; 13,94)	0,944
obraz ciała	101	-1,67 (47,33)	103	-0,13 (47,4)	-1,54 (-14,54; 11,46)	0,817
funkcje informacji/komunikacji	101	4,66 (35,28)	103	0,46 (35,22)	4,20 (-5,47; 13,87)	0,397
funkcje seksualne	101	2,30 (57,38)	103	2,68 (57,24)	-0,38 (-16,11; 15,35)	0,962

* w publikacji wyniki dotyczące jakości życia były przedstawione w postaci średniej (średnia uzyskana metodą najmniejszych kwadratów) (SE), na potrzeby niniejszej analizy SE zostało przeliczone na SD.

5.1.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo lanreotydu vs placebo porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane według intensywności:
 - o łagodne,
 - o umiarkowane,
 - o ciężkie,
- poważne zdarzenia niepożądane,

- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia:
 - o ogólne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
 - o zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów:
 - o biegunka,
 - o ból brzucha,
 - o kamica żółciowa,
 - o wzdęcia,
 - o ból w miejscu wstrzyknięcia,
 - o nudności,
 - o wymioty,
 - o ból głowy,
 - o letarg,
 - o hiperglikemia,
 - o obniżenie poziomu enzymów trzustkowych.

Powyższe zdarzenia niepożądane, zostały zdefiniowane według *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 16.0.

Podobnie jak w przypadku parametrów oceniających skuteczność leczenia, ze względu na brak wyników dla pacjentów z nieznanym umiejscowieniem pierwotnym guza, na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii, uzyskane dla wszystkich pacjentów włączonych od badania CLARINET (w tym dla pacjentów z nieznanym, pierwotnym umiejscowieniem guza).

Wyniki uzyskane w zakresie poszczególnych punktów końcowych omówiono w rozdziałach poniżej.

5.1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 21. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

Lanreotyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość P	NNTH
N	n (%)	N	n (%)			
101	89 (88,1)	103	93 (90,3)	0,80 (0,33; 1,94)	0,618	-

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo jakie zdarzenia niepożądane (wyłączając poważne zdarzenia niepożądane), wystąpiły u pacjentów, biorących udział w badaniu

CLARINET. Niniejsze dane uzyskano ze strony clinicaltrials.pl. Zawroty głowy, występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lamreotydu niż w grupie placebo. W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą lamreotydu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 22. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (bez uwzględnienia poważnych zdarzeń niepożądanych).

Zdarzenia niepożądane	Lamreotyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość P	NNTH
	N	n (%)	N	n (%)			
Zaburzenia żołądka i jelit							
dyskomfort w jamie brzusznej	101	5 (5,0)	103	3 (2,9)	1,74 (0,40; 7,46)	0,459	-
ból brzucha	101	23 (22,8)	103	18 (17,5)	1,39 (0,70; 2,77)	0,346	-
ból w nadbrzuszu	101	7 (6,9)	103	9 (8,7)	0,78 (0,28; 2,17)	0,632	-
zaparcia	101	11 (10,9)	103	14 (13,6)	0,78 (0,33; 1,80)	0,557	-
biegunka	101	35 (34,7)	103	37 (35,9)	0,95 (0,53; 1,68)	0,850	-
wzdęcia	101	12 (11,9)	103	9 (8,7)	1,41 (0,57; 3,50)	0,462	-
nudności	101	15 (14,9)	103	13 (12,6)	1,21 (0,54; 2,69)	0,644	-
Zaburzenia ogólne							
wymioty	101	17 (16,8)	103	10 (9,7)	1,88 (0,82; 4,34)	0,138	-
osłabienie	101	8 (7,9)	103	6 (5,8)	1,39 (0,46; 4,16)	0,555	-
zrośnięcie	101	11 (10,9)	103	16 (15,5)	0,66 (0,29; 1,51)	0,330	-
ból w miejscu wstrzyknięcia	101	8 (7,9)	103	4 (3,9)	2,13 (0,62; 7,31)	0,230	-
obrzęk obwodowy	101	5 (5,0)	103	7 (6,8)	0,71 (0,22; 2,33)	0,577	-
gorączka	101	4 (4,0)	103	6 (5,8)	0,67 (0,18; 2,44)	0,540	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
kamica żółciowa	101	15 (14,9)	103	7 (6,8)	2,39 (0,93; 6,14)	0,070	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
zapalenie nosogardzieli	101	9 (8,9)	103	17 (16,5)	0,49 (0,21; 1,17)	0,109	-
zakażenia górnych dróg oddechowych	101	3 (3,0)	103	6 (5,8)	0,49 (0,12; 2,04)	0,330	-
zakażenie układu moczowego	101	8 (7,9)	103	11 (10,7)	0,72 (0,28; 1,87)	0,499	-
Badania							
redukcja enzymów trzustkowych	101	6 (5,9)	103	0 (0,0)	14,09 (0,78; 253,48)	0,073	-
zmniejszenie masy ciała	101	9 (8,9)	103	9 (8,7)	1,02 (0,39; 2,69)	0,965	-

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
zmniejszenie apetytu	101	10 (9,9)	103	9 (8,7)	1,15 (0,45; 2,95)	0,775	-
odwodnienie	101	5 (5,0)	103	1 (1,0)	5,31 (0,61; 46,30)	0,131	-
ciężcyca	101	9 (8,9)	103	4 (3,9)	2,42 (0,72; 8,13)	0,153	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
bóle stawów	101	10 (9,9)	103	10 (9,7)	1,02 (0,41; 2,57)	0,963	-
ból pleców	101	11 (10,9)	103	11 (10,7)	1,02 (0,42; 2,48)	0,961	-
skurcze mięśni	101	5 (5,0)	103	4 (3,9)	1,29 (0,34; 4,94)	0,711	-
ból mięśniowo-szkieletowy	101	7 (6,9)	103	3 (2,9)	2,48 (0,62; 9,88)	0,197	-
Zaburzenia układu nerwowego							
zawroty głowy	101	9 (8,9)	103	1 (1,0)	9,98 (1,24; 80,28)	0,031	12,59 (7,24; 48,31)
ból głowy	101	16 (15,8)	103	11 (10,7)	1,57 (0,69; 3,58)	0,279	-
letarg	101	5 (5,0)	103	4 (3,9)	1,29 (0,34; 4,94)	0,711	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
kaszel	101	5 (5,0)	103	3 (2,9)	1,74 (0,40; 7,46)	0,459	-
duszność	101	6 (5,9)	103	1 (1,0)	6,44 (0,76; 54,50)	0,087	-
ból gardła	101	5 (5,0)	103	3 (2,9)	1,74 (0,40; 7,46)	0,459	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
łysienie	101	5 (5,0)	103	4 (3,9)	1,29 (0,34; 4,94)	0,711	-
świąd	101	5 (5,0)	103	5 (4,9)	1,02 (0,29; 3,64)	0,975	-
wysypka	101	7 (6,9)	103	3 (2,9)	2,48 (0,62; 9,88)	0,197	-
Zaburzenia naczyniowe							
zaczerwienienie	101	4 (4,0)	103	6 (5,8)	0,67 (0,18; 2,44)	0,540	-
nadciśnienie	101	13 (12,9)	103	5 (4,9)	2,90 (0,99; 8,45)	0,052	-

5.1.2.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lanreotydu niż w grupie placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Lamreotyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość P	NNTH
N	n (%)	N	n (%)			
101	50 (49,5)	103	29 (28,2)	2,50 (1,40; 4,47)	0,002	4,68 (2,91; 12,06)

5.1.2.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów

Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, biegunka i ból brzucha występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż lamreotydu. W przypadku pozostałych zdarzeń, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lamreotydu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (zdarzenia zaobserwowane u $\geq 5\%$ pacjentów).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów	Lamreotyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość P	NNTH
	N	n (%)	N	n (%)			
biegunka	101	26 (25,7)	103	9 (8,7)	3,62 (1,60; 8,19)	0,002	5,88 (3,69; 14,53)
ból brzucha	101	14 (13,9)	103	2 (1,9)	8,13 (1,80; 36,75)	0,007	8,39 (5,22; 21,40)
kamica żółciowa	101	10 (9,9)	103	3 (2,9)	3,66 (0,98; 13,73)	0,054	-
nowy osad w pęcherzyku żółciowym	10*	3 (30,0)	3*	1 (33,3)	0,86 (0,05; 13,48)	0,913	-
nowa kamica	10*	7 (70,0)	3*	3 (100,0)	0,31 (0,01; 7,69)	0,472	-
wzdęcia	101	8 (7,9)	103	5 (4,9)	1,69 (0,53; 5,34)	0,375	-
ból w miejscu wstrzyknięcia	101	7 (6,9)	103	3 (2,9)	2,48 (0,62; 9,88)	0,197	-
nudności	101	7 (6,9)	103	2 (1,9)	3,76 (0,76; 18,56)	0,104	-
wymioty	101	7 (6,9)	103	0 (0,0)	16,43 (0,93; 291,59)	0,057	-
ból głowy	101	5 (5,0)	103	2 (1,9)	2,63 (0,50; 13,88)	0,255	-
letarg	101	5 (5,0)	103	1 (1,0)	5,31 (0,61; 46,30)	0,131	-
hiperglikemia	101	5 (5,0)	103	0 (0,0)	11,80 (0,64; 216,22)	0,096	-
obniżenie poziomu enzymów trzustkowych	101	5 (5,0)	103	0 (0,0)	11,80 (0,64; 216,22)	0,096	-

* z zdarzenia raportowane w grupie pacjentów z kamicią żółciową.

5.1.2.4 Zdarzenia niepożądane według intensywności

W zakresie występowania łagodnych, umiarkowanych jak i ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych według intensywności.*

Intensywność	Lanreotyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość P	NNTH
	N	n (%)	N	n (%)			
Łagodne	101	26 (25,7)	103	32 (31,1)	0,77 (0,42; 1,42)	0,400	-
Umiarkowane	101	44 (43,6)	103	44 (42,7)	1,04 (0,59; 1,80)	0,903	-
Ciężkie	101	17 (16,8)	103	17 (16,5)	1,02 (0,49; 2,14)	0,950	-

* w przypadku pacjentów z wieloma zdarzeniami niepożądanymi, w analizie uwzględniono zdarzenia o maksymalnej intensywności; w przypadku dwóch pacjentów z grupy lanreotydu brakowało danych.

5.1.2.5 Poważne zdarzenia niepożądane

W zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 26. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych.

Lanreotyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość P	NNTH
N	n (%)	N	n (%)			
101	25 (24,8)	103	32 (31,1)	0,73 (0,39; 1,35)	0,316	-

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo, jakie poważne zdarzenia niepożądane, wystąpiły u pacjentów, biorących udział w badaniu CLARINET. Niniejsze dane uzyskano ze strony clinicaltrials.pl. W zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 27. Poważne zdarzenia niepożądane.

Poważne zdarzenie	Lanreotyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość P	NNTH
	N	n (%)	N	n (%)			
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego							
anemia	101	3 (3,0)	103	0 (0,0)	7,36 (0,33; 144,24)	0,189	-

Zaburzenia serca							
zwężenie zastawki aortalnej	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
niewydolność serca	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
choroba wieńcowa	101	0 (0,0)	103	2 (1,9)	0,20 (0,01; 4,22)	0,301	-
zawał serca	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
zapalenie osierdzia	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
Zaburzenia ucha i błędnika							
zawrót głowy	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
Zaburzenia endokrynologiczne							
nadczynność tarczycy	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
tokyczne guzłowe wole	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
Zaburzenia żołądka i jelit							
ból brzucha	101	1 (1,0)	103	1 (1,0)	1,02 (0,06; 16,53)	0,989	-
ból brzucha w dolnej części	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
ból w nadbrzuszu	101	2 (2,0)	103	0 (0,0)	5,20 (0,25; 109,70)	0,289	-
wodobrzusze	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
zaparcia	101	1 (1,0)	103	1 (1,0)	1,02 (0,06; 16,53)	0,989	-
biegunka	101	0 (0,0)	103	2 (1,9)	0,20 (0,01; 4,22)	0,301	-
uchyłek	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
krwawienie z przewodu pokarmowego	101	1 (1,0)	103	2 (1,9)	0,51 (0,05; 5,66)	0,579	-
krwawe wymioty	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
porażenie jelit (ileus)	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
przepuklina pachwinowa	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
niedrożność jelit	101	2 (2,0)	103	1 (1,0)	2,06 (0,18; 23,09)	0,558	-
perforacja jelita grubego	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
nudności	101	1 (1,0)	103	2 (1,9)	0,51 (0,05; 5,66)	0,579	-
wrząd trawienny	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
wymioty	101	4 (4,0)	103	2 (1,9)	2,08 (0,37; 11,63)	0,403	-
Zaburzenia ogólne							
dreszcze	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
gorączka	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
zwężenie dróg żółciowych	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
przetoka żółciowa	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
kamica żółciowa	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
cholestaza	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
niewydolność wątroby	101	2 (2,0)	103	0 (0,0)	5,20 (0,25; 109,70)	0,289	-
martwica wątroby	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
hiperbilirubinemia	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
żółtaczka	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
żółtaczka cholestatyczna	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
Zaburzenia układu immunologicznego							
reakcje anafilaktyczne	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
zapalenie żołądka i jelit	101	0 (0,0)	103	2 (1,9)	0,20 (0,01; 4,22)	0,301	-
torbiele skórne	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
ropień wątroby	101	2 (2,0)	103	0 (0,0)	5,20 (0,25; 109,70)	0,289	-
zapalenie jąder	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
zapalenie płuc	101	2 (2,0)	103	0 (0,0)	5,20 (0,25; 109,70)	0,289	-
gruźlica płuc	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
sepsa	101	2 (2,0)	103	0 (0,0)	5,20 (0,25; 109,70)	0,289	-
zakażenie układu moczowego	101	3 (3,0)	103	1 (1,0)	3,12 (0,32; 30,53)	0,328	-
wrośsepsa	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
zespaleniuwy wrzód trawienny	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
złamanie kości ramiennej	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
złamanie kości promieniowej	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
odwodnienie	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
cukrzyca	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
zaburzenia równowagi elektrolitowej	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
hiperkalcemia	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-

hiperglikemia	101	2 (2,0)	103	0 (0,0)	5,20 (0,25; 109,70)	0,289	-
hipoglikemia	101	0 (0,0)	103	2 (1,9)	0,20 (0,01; 4,22)	0,301	-
hipokaliemia	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
ból pleców	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
bóle kończyn	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
choroba zwyrodnieniowa stawów kręgosłupa	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
rak pęcherza moczowego	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
rak oskrzeli	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
gruczolakorak endometrium	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
przerzuty do wątroby	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
rak przełyku	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
Zaburzenia układu nerwowego							
zawrót głowy	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
kompresja rdzenia kręgowego	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
Zaburzenia psychiczne							
stan splątania	101	0 (0,0)	103	3 (2,9)	0,14 (0,01; 2,77)	0,198	-
niewydolność nerek	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
niewydolność nerek ostro	101	1 (1,0)	103	1 (1,0)	1,02 (0,06; 16,53)	0,989	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi							
dysplazja szyjki macicy	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
niedotlenienie	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-
wysięk	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
zatorowość płucna	101	1 (1,0)	103	1 (1,0)	1,02 (0,06; 16,53)	0,989	-
Zaburzenia naczyniowe							
zapaść	101	1 (1,0)	103	1 (1,0)	1,02 (0,06; 16,53)	0,989	-
nadciśnienie	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-
zakrzepka żyły głównej	101	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,36)	0,506	-

5.1.2.6 Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 28. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.*

Lanreotyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość P	MNTM
N	n (%)	N	n (%)			
101	3 (3,0)	103	1 (1,0)	3,12 (0,32; 30,53)	0,327	-

* odnotowano 7 zdarzeń w grupie lanreotydu (hiperglikemia, cukrzyca, nudności, wymioty, ból brzucha, przetoka żółciowa i kamica żółciowa) oraz jedno zdarzenie w grupie placebo (zwężenie dróg żółciowych).

5.1.2.7 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zarówno w zakresie ogólnych jak i związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 29. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Lanreotyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość P	MNTM
	N	n (%)	N	n (%)			
ogólne zdarzenia niepożądane*	101	3 (3,0)	103	3 (2,9)	1,02 (0,20; 5,18)	0,981	-
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	101	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,09 (0,12; 76,74)	0,491	-

* niedrożność jelit, posocznica, hipoglikemia, rak przetyku, zapaść krążeniowa nie zostały uznane za zdarzenia związane z leczeniem. "Dekompensacja wątroby" (termin używany przez badacza) został uznany przez badacza za związany z leczeniem, ze względu na czas jego wystąpienia (dzień po pierwszej iniekcji); niniejsze zdarzenie było zbieżne z epizodem zatrucia pokarmowego, a pacjent powrócił do zdrowia po 3,5 miesiąca.

5.2 Oktreotyd vs Placebo

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie - PROMID, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo oktreotydu w porównaniu do placebo. Do niniejszego badania zakwalifikowano 85 pacjentów:

- 42 pacjentów do grupy otrzymującej oktreotydyd - 30 mg co 28 dni,
- 43 pacjentów do grupy otrzymującej placebo.

Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym miało ogółem 21 pacjentów (w badaniu nie podano szczegółowych informacji dla poszczególnych grup (badanej i kontrolnej)).

Leczenie kontynuowano do zaobserwowania progresji.

5.2.1 Skuteczność

W zakresie skuteczności, w badaniu PROMID oceniano następujące punkty końcowe:

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- czas do progresji (*Time to Progression*, TTP) lub zgon - czas od randomizacji do potwierdzenia progresji (progresja wg kryteriów WHO) lub śmierć z powodu nowotworu (niniejszy punkt końcowy oceniano także w poszczególnych subgroupach, stratyfikowanych wg parametrów z charakterystyki wyjściowej) (okres obserwacji wyniósł około 7 lat).

Drugorzędowe punkty końcowe:

- całkowite przeżycie - czas od randomizacji do śmierci z powodu nowotworu (okres obserwacji wyniósł około 7 lat),
- odpowiedź biochemiczna - zmniejszenie poziomu markerów nowotworowych (poziom chromograniny A*, stężenie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego) do normalnej wartości SD,
- ocena jakości życia - kwestionariusz EORTC QLQ-C30, jakość życia oceniano w momencie randomizacji, a następnie w 3-miesięcznych odstępach, aż do stwierdzenia progresji nowotworu.

W badaniu PROMID dodatkowo oceniano odpowiedź kliniczną oraz odpowiedź wg kryteriów WHO. Ze względu na brak oceny niniejszych punktów końcowych w badaniu CLARINET, w niniejszym raporcie nie przedstawiono szczegółowych wyników uzyskanych w zakresie powyższych punktów.

W badaniu PROMID, nie przedstawiono żadnych wyników uzyskanych dla wnioskowanej subpopulacji (pacjentów z nieznanym umiejscowieniem pierwotnym guza). Ze względu na brak wyników dla pacjentów z nieznanym umiejscowieniem pierwotnym guza, na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano wyniki uzyskane dla

* oznaczenie poziomu CgA wykonywano w poszczególnych ośrodkach badawczych, techniki oznaczenia CgA różniły się pomiędzy ośrodkami, dlatego też dane z poszczególnych ośrodków przetransformowano i przedstawiono jako odchylenia (w procentach) od górnej granicy normy.

wszystkich pacjentów włączonych do badania PROMID (w tym dla pacjentów z nieznanym, pierwotnym umiejscowieniem guza).

Wyniki uzyskane w zakresie poszczególnych punktów końcowych omówiono w rozdziałach poniżej.

5.2.1.1 Czas do progresji lub zgon

Analizę podstawową przeprowadzono w populacji pacjentów ITT. Dodatkowo przeprowadzono konserwatywną analizę populacji ITT (cITT), z której wykluczono 3 pacjentów w momencie randomizacji oraz analizę populacji spełniającą kryteria protokołu badania (PP), z której pod koniec terapii wykluczono dodatkowych pacjentów. W analizie czasu do progresji lub zgonu wykorzystano stratyfikowany test log-rank (stratyfikacja według aktywności hormonalnej).

Wyniki przeprowadzonych analiz przedstawiono w tabeli poniżej. Medianę czasu do progresji lub zgonu przedstawiono jedynie dla analizy wykonanej w populacji cITT, w grupie oktreotydu wyniosła ona 14,3 miesiące i była wyższa od mediany czasu od progresji zaobserwowanej w grupie placebo, równej 6 miesięcy. W przypadku każdej z wykonanych analiz, w zakresie czasu do progresji lub zgonu, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść oktreotydu – patrz tabela poniżej.

Tabela 30. Mediana czasu do progresji lub zgonu (miesiące) oraz wartość HR w zależności od analizowanej populacji.

Oktreotyd mediana (95% CI)*	Placebo mediana (95% CI)*	HR (95% CI)	Wartość p**
Populacja ITT			
b.d.	b.d.	0,32 (0,19; 0,55)	<0,001
Populacja cITT			
14,3 (11,0; 23,8)	6,0 (3,7; 9,4)	0,34 (0,20; 0,59)	<0,001
Populacja PP			
b.d.	b.d.	0,24 (0,13; 0,45)	<0,001

b.d. brak danych; * mediana czasu od progresji obliczona przy pomocy metody Kaplana-Meiera; ** wartość p obliczona przy pomocy stratyfikowanego testu log-rank (stratyfikacja według aktywności hormonalnej).

5.2.1.2 Czas do progresji lub zgon (analiza w podgrupach)

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki czasu do progresji lub zgonu uzyskane dla poszczególnych subgrup pacjentów, stratyfikowanych wg parametrów z charakterystyki wyjściowej.

Mediana czasu do progresji lub zgonu, we wszystkich subgrupach oktreotydu była wyższa od mediany czasu do progresji lub zgonu zaobserwowanej w subgrupach placebo - patrz tabela poniżej. Analiza przeprowadzona w subgrupach zasugerowała, że na działanie przeciwproliferacyjne mogą mieć wpływ takie czynniki jak ogólna masa przerzutów w wątrobie oraz resekcja guza pierwotnego.

Tabela 31. Mediana czasu do progresji lub zgonu (miesiące) oraz wartość HR - analiza w subgrupach.

Kryterium stratyfikacji		Liczba pacjentów	Oktreotyd mediana	Placebo mediana	HR (95% CI)
Aktywność hormonalna	Syndrom rakowiaka	33	14,3	5,5	0,23 (0,09; 0,57)
	Guzy niesaktywne	52	28,8	5,9	0,25 (0,10; 0,59)
Ogólna masa przerzutów w wątrobie	0%	12	13,1	8,2	0,55 (0,10; 3,09)
	0-10%	52	29,4	6,1	0,17 (0,08; 0,40)
	10-50%	14	11,2	5,5	0,40 (0,10; 1,67)
	> 50%	7	4,6	2,8	0,71 (0,11; 4,45)
Chronogramina A	stężenie podwyższone	56	14,3	5,6	0,26 (0,13; 0,54)
	stężenie niepodwyższone	27	28,8	8,5	0,26 (0,08; 0,85)
Sprawność w skali Karnofsky'ego	≤ 80%	12	11,5	6,1	0,32 (0,05; 1,98)
	> 80%	73	27,1	5,8	0,23 (0,12; 0,45)
Wiek	< 63 lata	43	28,8	8,3	0,23 (0,08; 0,63)
	≥ 63 lata	42	14,3	5,7	0,23 (0,10; 0,53)
Resekcja guza pierwotnego	Tak	56	29,4	5,9	0,16 (0,07; 0,36)
	Nie	29	10,3	5,6	0,84 (0,35; 2,06)
Czas od diagnozy	< 4,3 miesiące	43	11,5	5,6	0,34 (0,15; 0,76)
	≥ 4,3 miesiące	42	28,8	8,3	0,22 (0,09; 0,56)

Dodatkowo, autorzy badania przeprowadzili dwu- i wieloczynnikową analizę w celu określenia czynników prognostycznych czasu progresji choroby lub zgonu związanego z nowotworem skorygowanych względem rodzaju leczenia. Niniejsza analiza potwierdziła, że ogólna masa przerzutów w wątrobie jest ważnym czynnikiem prognostycznym - patrz tabela poniżej.

Tabela 32. Czynniki prognostyczne czasu progresji choroby lub zgonu związanego z nowotworem skorygowane względem rodzaju leczenia.

Czynnik	Dwuczynnikowa analiza		Wieloczynnikowa analiza	
	HR	wartość p	HR	wartość p
Oktreotyd vs placebo	-	-	0,27 (0,14; 0,49)	< 0,001
Guzy czynne hormonalnie vs guzy nieczynne	1,38 (0,81; 2,37)	0,242	-	-
Ogólna masa przerzutów w wątrobie > vs ≤ 10%	2,81 (1,53; 5,18)	< 0,001	2,63 (1,41; 4,90)	0,002
Stężenie CgA podwyższone vs niepodwyższone	1,36 (0,75; 2,48)	0,310	-	-
Sprawność w skali Karnofsky'ego ≤ vs > 80%	1,21 (0,54; 2,71)	0,652	-	-
Wiek ≥ vs < 63 lata	1,47 (0,85; 2,56)	0,171	-	-
Resekcja guza pierwotnego nie vs tak	1,60 (0,91; 2,80)	0,104	1,45 (0,60; 2,20)	0,678
Czas od diagnozy ≥ vs < 4,3 miesiące	0,62 (0,36; 1,06)	0,081	0,71 (0,38; 1,34)	0,288

5.2.1.3 Całkowite przeżycie

W zakresie całkowitego przeżycia nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą oktreotydu a grupą placebo - patrz tabela poniżej

Tabela 33. Mediana całkowitego czasu przeżycia oraz HR.

Liczba zgonów ^a		Mediana całkowitego czasu przeżycia		HR (95% CI)	Wartość p ^{b,c}
Oktreotyd	Placebo	Oktreotyd	Placebo		
7	9	NC	73,7 ^{**}	0,81 (0,30; 2,18)	0,77

NC – wynik niemożliwy do obliczenia; * przyczyna zgonu nie była związana z nowotworem u dwóch pacjentów leczonych oktreotydem (udar) i u jednego pacjenta otrzymującego placebo (zawał serca). U jednego pacjenta otrzymującego placebo przyczyna zgonu była nieznana; ** wynik nie jest dostatecznie wiarygodny, ze względu na małą liczbę zgonów; *** wartość p obliczono przy pomocy stratyfikowanego testu log-rank (stratyfikacja według aktywności hormonalnej).

5.2.1.4 Odpowiedź biochemiczna

W zakresie normalizacji poziomu chromograniny A w stosunku od wartości wyjściowej po 6 miesiącach leczenia, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą oktreotydu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 34. Odsetek pacjentów z normalizacją poziomu chromograniny A w stosunku do wartości wyjściowej po 6 miesiącach leczenia.*

Oktreotydyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość P	NNTB
N**	n (%)	N**	n (%)			
26	9 (34,6)	30	4 (13,3)	3,44 (0,91; 12,97)	0,068	-

** populacja pacjentów z podwyższonym stężeniem CgA w momencie randomizacji.

5.2.1.5 Ocena jakości życia

W ocenie jakości życia wykorzystano kwestionariusz zaproponowany przez European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC):

- QoL Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30 version 3.0), szczegółowe informacje dotyczące powyższego kwestionariusza przedstawiono w rozdziale 5.1.1.7.

Przykładowy wygląd powyższego kwestionariusza przedstawiono w aneksie 11.

Ogólna jakość życia została wyrażona w skali od 0 (bardzo źle) do 100 (doskonała).

5.2.1.5.1 Wyniki kwestionariusza QoQ-C30

W zakresie wyników kwestionariusza QoQ-C30 po 6 miesiącach leczenia (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej), nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą oktreotydu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 35. Wyniki kwestionariusza QoQ-C30 po 6 miesiącach leczenia (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej).

Oktreotydyd		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość P
N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
25	0,0 (18,5)	24	-2,1 (15,8)	2,10 (-7,52; 11,72)	0,671

5.2.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo oktreotydu vs placebo porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u pacjentów biorących udział w badaniu PROMID, zostały udokumentowane zgodnie z kryteriami WHO lub zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Toxicity*.

Podobnie jak w przypadku parametrów oceniających skuteczność leczenia, ze względu na brak wyników dla pacjentów z nieznanym umiejscowieniem pierwotnym guza, na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii, uzyskane dla wszystkich pacjentów włączonych od badania PROMID (w tym dla pacjentów z nieznanym, pierwotnym umiejscowieniem guza).

Wyniki uzyskane w zakresie poszczególnych punktów końcowych omówiono w rozdziałach poniżej.

5.2.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (bez uwzględnienia poważnych zdarzeń niepożądanych), nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą oktreotydu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.*

Oktreotyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość P	NNTH
N	n (%)	N	n (%)			
42	19 (45,2)	43	11 (25,6)	2,40 (0,96; 6,00)	0,05	-

* dane ze strony clinicaltrials.gov.

5.2.2.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą oktreotydu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 37. Częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych

Ciężkie zdarzenia niepożądane	Oktreotyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość P	NNTH
	N	n (%)	N	n (%)			
zaburzenia układu krwionośnego	42	5 (11,9)	43	1 (2,3)	5,68 (0,63; 50,82)	0,121	-
zaburzenia żołądka i jelit	42	6 (14,3)	43	8 (18,6)	0,73 (0,23; 2,32)	0,592	-
zaburzenia w zakresie zdrowia ogólnego (zarczka, zmęczenie)	42	8 (19,0)	43	2 (4,7)	4,82 (0,96; 24,25)	0,056	-

5.2.2.3 Poważne zdarzenia niepożądane

W zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą oktreotydu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 38. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych.

Oktreotydyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość P	NNTH
N	n (%)	N	n (%)			
42	11 (26,2)	43	10 (23,3)	1,17 (0,44; 3,14)	0,754	-

5.2.2.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą oktreotydu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Oktreotydyd		Placebo		OR (95% CI)	Wartość P	NNTH
N	n (%)	N	n (%)			
42	5 (11,9)	43	0 (0,0)	12,76 (0,68; 238,46)	0,088	-

5.3 Lanreotydyd vs Oktreotydyd

Skuteczność oraz bezpieczeństwo lanreotydydu w stosunku do oktreotydydu porównano na podstawie wyników uzyskanych z badań: CLARINET oraz PROMID. Ze względu na heterogeniczność badań włączonych do niniejszej analizy, niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera.

Heterogeniczność niniejszych badań związana była m. in. z:

- odmiennymi definicjami porównywanych punktów końcowych:
 - o w badaniu CLARINET progresja choroby była oceniana wg kryteriów RECIST 1.0, natomiast w badaniu PROMID wg kryteriów WHO (szczegółową charakterystykę kryteriów RECIST i WHO, przedstawiono w aneksie 10),
 - o w badaniu CLARINET zgon definiowany był jako śmierć z dowolnej przyczyny, natomiast w badaniu PROMID jako śmierć związana z nowotworem,

- o w zakresie markerów nowotworowych, w badaniu dotyczącym lanreotydu, oceniano redukcję poziomu chromograniny A $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, natomiast w badaniu dotyczącym oktreotydu, punkt końcowy związany z markerami nowotworowymi określony był mianem odpowiedzi biochemicznej i zdefiniowany jako normalizacja poziomu chromograniny A do normalnej wartości SD,
- różnicami czasu trwania badań oraz różnicami punktów czasowych, w których dokonywano oceny wyników:
 - o w badaniu CLARINET pierwszorzędowy punkt końcowy (PFS) oceniano w horyzoncie 96 tygodniu, w przybliżeniu 24 miesiące (założono, że jeden miesiąc ma 4 tygodnie), natomiast w badaniu PROMID w horyzoncie około 84 miesięcy (7 lat, informacja podana na stronie clinicaltrials.gov),
 - o w przypadku pozostałych punktów końcowych (ocena jakości życia, poziom chromograniny A), w badaniu CLARINET ich ostatecznej oceny dokonano w 96. tygodniu - 24. miesiąc, natomiast w badaniu PROMID w 6. miesiącu.
 - o w badaniu CLARINET bezpieczeństwo raportowano w horyzoncie 96 tygodni - 24 miesięcy, natomiast w badaniu PROMID nie podano dokładnego horyzontu (raportowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas trwania badania tj. prawdopodobnie 6 miesięcy).
- różnicami w charakterystyce wejściowej populacji, do badania PROMID włączano pacjentów z guzami dobrze zróżnicowanym (G1), natomiast do badania CLARINET kwalifikowali się pacjenci zarówno z dobrze (G1) jak i średnio (G2) zróżnicowanymi guzami GEP-NET.

Ponadto badanie PROMID zostało przeprowadzone tylko w jednym kraju (CLARINET 14 krajów), w mniejszej populacji pacjentów (N=85, w badaniu CLARINET N=204), u których progresja choroby nie została udokumentowana na początku badania. Populacja pacjentów włączonych do badania PROMID była odmienna od populacji obserwowanej zwykle w praktyce klinicznej - jak wspomniano powyżej, większość pacjentów włączonych do badania PROMID miała guzy wysoko zróżnicowane (klasyfikacja WHO - G1). Dodatkowo w badaniu PROMID występowały różnice w czasie, który minął od diagnozy choroby, pomiędzy pacjentami przyjmującymi oktreotydu, a pacjentami stosującymi placebo (grupa oktreotydu - 7,5 miesiące, grupa placebo - 3,3 miesiące). W tabeli poniżej zestawiono kluczowe różnice występujące między badaniem CLARINET a badaniem PROMID.

Tabela 40. Porównanie badań: CLARINET vs PROMID.

Parametr	CLARINET	PROMID
Metoda badania	kontrolowane placebo, podwójnie zaslepiane	kontrolowane placebo, podwójnie zaslepiane
Dawka	Lanreotyd Autogel®: 120 mg co 4 tygodnie vs placebo	Oktreotyd LAR®: 30 mg co 4 tygodnie vs placebo

Parametr	CLARINET	PROMID
Czas leczenia	96 tygodni (-2 lata), lub do wystąpienia progresji choroby lub śmierci	18 miesięcy = analiza pośrednia zaplanowana po 64 zdarzeniach progresji choroby
Kontynuacja	długoterminowe, otwarte badanie	w ujęciu rocznym aż do śmierci
Pierwszarzędowy punkt końcowy	czas do progresji choroby (wg kryteriów RECIST) lub śmierć	czas do progresji guza lub śmierć z powodu nowotworu (wg kryteriów WHD)
Drugorzędowe punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów bez progresji choroby w 48. i 96. tygodniu czas do progresji guza całkowite przeżycie poziom chromograniny A ocena jakości życia bezpieczeństwo farmakokinetyka Somatuline Autogel® 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź kliniczna odpowiedź wg kryteriów WHD czas przeżycia całkowite przeżycie (podczas okresu obserwacji) poziom chromograniny A (odpowiedź biochemiczna) ocena jakości życia bezpieczeństwo
Kraje	międzynarodowe badanie: 14 krajów	krajowe badanie: tylko Niemcy
Randomizacja	204 pacjentów	planowano włączyć do badania 162 pacjentów, analiza pośrednia - 85 pacjentów
Czas od diagnozy	Średnia: <ul style="list-style-type: none"> 32,6 miesięcy lanreotyd 16,5 miesięcy placebo Mediana: <ul style="list-style-type: none"> 13,2 miesięcy lanreotyd 16,5 miesięcy placebo 	Mediana: <ul style="list-style-type: none"> 4,3 miesięcy ogólnie 7,5 miesięcy aktreotyd 3,3 miesięcy placebo
Umiejscowienie guza	<ul style="list-style-type: none"> trzustka: 45% środkowa część przejelita: 36% tylna część przejelita: 7% nieznane: 13% 	<ul style="list-style-type: none"> środkowa część przejelita nieznane, uważa się że ze środkowej części przejelita
Aktywność hormonalna	tylko nieczynne hormonalnie	czynne oraz nieczynne hormonalnie
Status progresji	udokumentowany	nieznany
Stadium	<ul style="list-style-type: none"> lokalnie nieoperacyjne lub z przerzutami dobrze lub średnio zróżnicowane 	<ul style="list-style-type: none"> lokalnie nieoperacyjne lub z przerzutami dobrze zróżnicowane
Klasyfikacja WHD	<ul style="list-style-type: none"> G1 (69%) niskie G2 (30%) 	<ul style="list-style-type: none"> G1 (95%)
Indeks Ki-67	< 10%	≤ 2% (95% pacjentów)
Objętość guza wątroby	< 25% (67%)	< 25% (81%)

5.3.1 Skuteczność

Skuteczność oceniana w obu analizowanych badaniach (CLARINET i PROMID), pokryła się w zakresie 4 punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji (w badaniu PROMID czas do progresji lub zgon),
- całkowite przeżycie,
- poziom chromograniny A (w badaniu PROMID odpowiedź biochemiczna);
- ocena jakości życia.

Ze względu na ograniczenia przedstawione powyżej, w zakresie pośredniego porównania skuteczności lanreotydu z oktreotydem, dokonano ogólnego, tabelarycznego zestawienia wyników, uzyskanych z porównania bezpośredniego lanreotydu/oktreotydu z placebo.

Obie substancje: lanreotyd i oktreotyd przyczyniły się do wydłużenia czasu wolnego od progresji/czasu do progresji choroby, w stosunku do placebo. W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, HR uzyskany w obu badaniach, istotnie statystycznie faworyzował badane substancje (lanreotyd, oktreotyd) na tle placebo.

W zakresie całkowitego przeżycia, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badaną substancją a placebo.

Lanreotyd jak i oktreotyd przyczyniły się do zmniejszenia poziomu markerów nowotworowych (chromograniny A), przy czym w badaniu CLARINET, uzyskano wynik istoty statystycznie na korzyść badanej substancji, w badaniu PROMID nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie niniejszego punktu końcowego.

W zakresie oceny jakości życia, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badaną substancją, a placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Lanreotyd vs oktreotyd - zestawienie tabelaryczne wyników dotyczących skuteczności, uzyskanych w zakresie porównania bezpośredniego lanreotydu/oktreotydu z placebo.

Punkt końcowy	Lanreotyd			Oktreotyd		
	Mediana czasu [miesiące] 95% CI	HR/OR 95% CI	Wartość p	Mediana czasu [miesiące] 95% CI	HR/OR 95% CI	Wartość p
Przeżycie wolne od progresji (w badaniu PROMID czas do progresji lub zgon)*	w przypadku lanreotydu mediana nie została osiągnięta [placebo: 18 (12,1; 24,0)]	0,47 (0,30; 0,73)	<0,001	oktreotyd: 14,3 (11,0; 28,8) [placebo: 6,0 (3,7; 9,4)]	0,34 (0,20; 0,59)	<0,001
Całkowite przeżycie	b.d.	b.d.	0,88	oktreotyd: NC [placebo: 73,7**]	0,81 (0,30; 2,13)	0,77
Poziom chromograniny A (w badaniu PROMID odpowiedź biochemiczna)	14,84 (4,21; 52,35)		<0,001	3,44 (0,91; 12,97)		0,068
Ocena jakości życia	-0,31 (-10,61; 9,99)**		0,953	2,10 (-7,36; 11,56)**		0,665

NC – wynik niemożliwy do obliczenia; * w przypadku badania PROMID w tabeli przedstawiono wyniki uzyskane z analizy przeprowadzonej w populacji cITT; ** wynik nie jest dostatecznie wiarygodny, ze względu na małą liczbę zgonów; *** WMD 95% CI, w przypadku lanreotydu w zakresie oceny jakości życia

wykorzystano 2 kwestionariusze, w tabeli przedstawiono wynik kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ogólny stan z zdrowia), niniejszy kwestionariusz również wykorzystano w badaniu PROMID.

5.3.1 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo oceniane w obu analizowanych badaniach (CLARINET i PROMID), pokryto się w zakresie 4 punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Ze względu na ograniczenia przedstawione powyżej, w zakresie pośredniego porównania bezpieczeństwa lanreotydu z oktreotydem, dokonano ogólnego zestawienia wyników, uzyskanych z porównania bezpośredniego lanreotydu/oktreotydu z placebo.

W zakresie oceny bezpieczeństwa, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badaną substancją, a placebo.

Tabela 42. Lanreotyd vs oktreotyd - zestawienie tabelaryczne wyników dotyczących bezpieczeństwa, uzyskanych w zakresie porównania bezpośredniego lanreotydu/oktreotydu z placebo.

Punkt końcowy	Lanreotyd		Oktreotyd	
	OR 95% CI	Wartość p	HR/OR 95% CI	Wartość p
Zdarzenia niepożądane ogółem	0,80 (0,33; 1,94)	0,618	2,40 (0,96; 6,00)	0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane*	1,02 (0,49; 2,14)	0,950	5,68 (0,63; 50,82)	0,121
			0,73 (0,23; 2,32)	0,592
			48,2 (0,96; 24,25)	0,056
Poważne zdarzenia niepożądane	0,73 (0,39; 1,35)	0,316	1,17 (0,44; 3,14)	0,754
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia**	1,02 (0,20; 5,18)	0,981	12,76 (0,68; 238,46)	0,088
	3,09 (0,12; 76,74)	0,491		

*w badaniu PROMID ciężkie zdarzenia niepożądane, były podzielone na 3 grupy: zaburzenia układu krwionośnego, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia w zakresie zdrowia ogólnego (gorączka, zmęczenie) ** w badaniu CLARINET zdarzenia niepożądane, prowadzące do przerwania leczenia, były podzielone na dwie grupy: ogólne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia.

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania lanreotydu (preparatu Somatuline Autogel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i część guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przejelita.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono za pomocą skali Jadad. Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 2010. W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo lanreotydu z technologią opcjonalną (badania typu head-to-head), założono przeprowadzenie analizy porównującą pośrednio bezpieczeństwo i skuteczność leczenia, przy użyciu komparatora pośredniego - placebo.

Do dnia 25.12.2015 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa lanreotydu: 3 prace opisujące 2 randomizowane badania kliniczne.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa lanreotydu włączono:

- 1 badanie porównujące lanreotyd z placebo (CLARINET, jedna publikacja: Caplin 2014),
- 1 badanie porównujące oktreotyd z placebo (PROMID, dwie publikacje: Rinke 2009, Rinke 2010).

Ryzyko błędu systematycznego włączonych do analizy badań: CLARINET i PROMID oceniono jako niskie. Oba badania zdobyły maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5.

W zakresie skuteczności oceniano poszczególne punkty końcowe:

- dotyczące progresji:
 - o przeżycie wolne od progresji (ang. *progression - free survival*),
 - o udział pacjentów bez progresji,
 - o czas do progresji,
- dotyczące przeżywalności:
 - o całkowite przeżycie (ang. *overall survival*),
- poziom markerów nowotworowych:
 - o poziom chromograniny A,
- ocena jakości życia:

- o kwestionariusz EORTC QLQ-C30,
- o kwestionariusz EORTC QLQ-GINET21.

Natomiast w zakresie bezpieczeństwa oceniano takie punkty końcowe, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
- zdarzenia niepożądane według intensywności,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

W toku przeszukiwań odnaleziono ponadto jeden przegląd systematyczny Sidéris 2012, który miał na celu ocenę przeciwnowotworowego działania analogów somatostatyny (lanreotydu i oktreotydu) stosowanych w terapii pacjentów z neuroendokrynnymi guzami (w tym guzami GEP-NET).

Poniżej zebrano wyniki uzyskane w zakresie badań pierwotnych włączonych do niniejszej analizy.

Lanreotyd vs Placebo

Skuteczność

Przeżycie wolne od progresji

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie lanreotydu wyniosła >24 miesięcy (nie została osiągnięta), była wyższa od mediany czasu przeżycia zaobserwowanej w grupie placebo, równej 18 miesięcy. Hazard względny w grupie lanreotydu względem grupy placebo wyniósł $HR=0,47$ $95\%CI=(0,30; 0,73)$, co oznacza, że w grupie stosującej lanreotyd ryzyko progresji choroby lub zgonu w ciągu 96 tygodniu po podaniu pierwszej dawki badanego leku, zostało zmniejszone o 53% (wynik istotny statystycznie).

Przeżycie wolne od progresji - analiza w subgrupie pacjentów z nieznanym pierwotnym umiejscowieniem guza

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji, w subgrupie pacjentów z nieznanym pierwotnym umiejscowieniem guza, przyjmujących lanreotyd wyniosła >24 miesięcy i była wyższa od mediany czasu przeżycia zaobserwowanej w subgrupie placebo - 15 miesięcy. Hazard względny w subgrupie pacjentów przyjmujących lanreotyd względem subgrupy pacjentów otrzymującej placebo wyniósł $HR=0,21$ $95\%CI=(0,04; 1,03)$, uzyskany wynik nie był istotny statystycznie.

Odsetek pacjentów bez progresji

Odsetek pacjentów bez progresji oceniano w 48. i 96. tygodniu. W zakresie powyższego punktu końcowego, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść lanreotydu: zarówno w 48. tygodniu: OR=2,09 (1,19; 3,68), $p=0,011$, NNTB= 5,62 (3,21; 22,48) jak i 96. tygodniu: OR=3,27 (1,81; 5,91), $p<0,001$, NNTB= 3,67 (2,49; 6,96).

Czas do progresji

W zakresie czasu do progresji guza, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść lanreotydu. Mediana czasu do progresji guza w grupie lanreotydu wyniosła >24 miesiące (nie została osiągnięta), była wyższa od mediany czasu przeżycia zaobserwowanej w grupie placebo, równej 18 miesięcy ($p<0,001$).

Całkowite przeżycie

W zakresie całkowitego przeżycia nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo, $p=0,88$.

Poziom chromograniny A

W zakresie redukcji poziomu chromograniny A $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść lanreotydu: OR=14,84 (4,21; 52,35), $p<0,001$, NNTB=2,67 (1,97; 4,11).

Ocena jakości życia

W ocenie jakości życia wykorzystano 2 kwestionariusze zaproponowane przez European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): QoL Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) i Neuroendocrine Carcinoid (QLQ-GINET21). Zarówno w przypadku parametrów kwestionariusza QoL-C30 jak i w przypadku parametrów ocenianych w module QLQ-GINET21 nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo: WMD=-0,31 (-10,61; 9,99), $p=0,953$.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane ogółem

W zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo: OR=0,80 (0,33; 1,94), $p=0,618$. Analiza wyników przedstawionych na stronie clinicaltrials.gov wykazała, że jedynie zawroty głowy, występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lanreotydu niż w grupie placebo: OR= 9,98 (1,24; 80,28), $p=0,031$, NNTH=12,59 (7,24; 48,31). W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lanreotydu niż w grupie placebo: OR= 2,50 (1,40; 4,47), $p=0,002$, NNTH=4,68 (2,91; 12,06).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów

Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, biegunka: OR=3,62 (1,60; 8,19), $p=0,002$, NNTH=5,88 (3,69; 14,53) i ból brzucha: OR=8,13 (1,80; 36,75), $p=0,007$, NNTH=8,39 (5,22; 21,40) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lanreotydu niż w grupie placebo. W przypadku pozostałych zdarzeń, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo.

Zdarzenia niepożądane wg intensywności

W zakresie występowania łagodnych, umiarkowanych jak i ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo: OR=0,77 (0,42; 1,42), OR=1,04 (0,59; 1,80), OR=1,02 (0,49; 2,14), odpowiednio i $p=0,400$, $p=0,903$, $p=0,950$, odpowiednio.

Poważne zdarzenia niepożądane

W zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo: OR=0,73 (0,39; 1,35), $p=0,316$. Analiza wyników przedstawionych na stronie clinicaltrials.gov potwierdziła brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo w zakresie częstości występowania poszczególnych, poważnych zdarzeń niepożądanych.

Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo: OR= 3,12 (0,32; 30,53), $p=0,327$.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zarówno w zakresie ogólnych jak i związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą lanreotydu a grupą placebo: OR=1,02 (0,20; 5,18), OR=3,09 (0,12; 76,74), odpowiednio i $p=0,981$, $p=0,491$, odpowiednio.

Oktreotyd vs Placebo

Skuteczność

Czas do progresji lub zgon

Medianę czasu do progresji lub zgonu przedstawiono jedynie dla analizy wykonanej w populacji cITT, w grupie oktreotydu wyniosła ona 14,3 miesiący i była wyższa od mediany czasu do progresji zaobserwowanej w grupie placebo, równej 6 miesięcy. W przypadku każdej z wykonanych analiz, w zakresie czasu do progresji lub zgonu, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść oktreotydu, populacja ITT: HR=0,32

(0,19; 0,55), $p < 0,001$, populacja cITT: HR=0,34 (0,20; 0,59), $p < 0,001$, populacja PP: HR=0,24 (0,13; 0,45), $p < 0,001$.

Całkowite przeżycie

Mediana całkowitego czasu przeżycia w grupie oktreotydu była niemożliwa do obliczenia, natomiast w grupie placebo wyniosła 73,7 miesięcy. W zakresie całkowitego przeżycia nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą oktreotydu a grupą placebo: HR=0,81 (0,30; 2,18), $p=0,77$.

Odpowiedź biochemiczna

W zakresie normalizacji poziomu chromograniny A w stosunku od wartości wyjściowej po 6 miesiącach leczenia, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą oktreotydu a grupą placebo: OR=3,44 (0,91; 12,97), $p=0,068$.

Ocena jakości życia

W ocenie jakości życia wykorzystano kwestionariusz zaproponowany przez European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): QoL Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30). W zakresie wyników kwestionariusza QoL-C30 po 6 miesiącach leczenia (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej), nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą oktreotydu a grupą placebo: WMD=2,10 (-7,52; 11,72), $p=0,671$.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane ogółem

W zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (bez uwzględnienia poważnych zdarzeń niepożądanych), nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą oktreotydu a grupą placebo: OR=2,40 (0,96; 6,00), $p=0,05$.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą oktreotydu a grupą placebo: zaburzenia układu krwionośnego: OR= 5,68 (0,63; 50,82), $p=0,121$, zaburzenia żołądka i jelit: OR=0,73 (0,23; 2,32), $p=0,592$, zaburzenia w zakresie zdrowia ogólnego (gorączka, zmęczenie): OR=4,82 (0,96; 24,25), $p=0,056$.

Poważne zdarzenia niepożądane

W zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą oktreotydu a grupą placebo: OR= 1,17 (0,44; 3,14), $p=0,754$.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą oktreotydu a grupą placebo: OR= 12,76 (0,68; 238,46), $p=0,088$.

Lanreotyd vs oktreotyd

Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność punktów końcowych ocenianych w badaniu CLARINET i w badaniu PROMID, nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera. Ze względu na powyższe ograniczenie, w zakresie pośredniego porównania skuteczności jak i bezpieczeństwa lanreotydu z oktreotydem, dokonano ogólnego zestawienia wyników, uzyskanych z porównania bezpośredniego lanreotydu/oktreotydu z placebo.

Skuteczność

Przeżycie wolne od progresji/Czas do progresji lub zgon

Obie substancje: lanreotyd i oktreotyd przyczyniły się do wydłużenia czasu wolnego od progresji/czasu do progresji choroby, w stosunku do placebo. W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, HR uzyskany w obu badaniach, istotnie statystycznie faworyzował badane substancje (lanreotyd, oktreotyd) na tle placebo.

Całkowite przeżycie

W zakresie całkowitego przeżycia, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badaną substancją a placebo.

Poziom chromograniny A

Lanreotyd jak i oktreotyd przyczyniły się do zmniejszenia poziomu markerów nowotworowych (chromograniny A), przy czym w badaniu CLARINET, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść badanej substancji, w badaniu PROMID nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Ocena jakości życia

W zakresie oceny jakości życia, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badaną substancją, a placebo.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane ogółem/ciężkie zdarzenia niepożądane/poważne zdarzenia niepożądane/zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W zakresie oceny bezpieczeństwa, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badaną substancją, a placebo.

6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- Brak badań bezpośrednio porównujących lanreotyd z oktreotydem (badania typu *head-to-head*), a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego.
- Niewielką liczbę badań dotyczących porównania lanreotydu z placebo w niniejszym wskazaniu zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące zastosowania lanreotydu w analizowanym wskazaniu, przeprowadzonego na relatywnie mało licznej populacji (CLARINET-204 pacjentów).
- Brak wyników przedstawionych dla subpopulacji pacjentów z nieznanym pierwotnym umiejscowieniem guza:
 - o jedynie w badaniu CLARINET wykonano analizę przeżycia wolnego od progresji w powyższej subpopulacji pacjentów, w badaniu PROMID wyniki uzyskane w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych odnosiły się do populacji ogólnej (bez wyróżnienia subgrup pacjentów, stratyfikowanych według umiejscowienia pierwotnego guza), z tego względu na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano wyniki uzyskane dla wszystkich pacjentów włączonych od badania CLARINET oraz do badania PROMID (w tym dla pacjentów z nieznanym, pierwotnym umiejscowieniem guza).
- Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Buchera, ze względu na zbyt dużą heterogeniczność punktów końcowych ocenianych w badaniu CLARINET i w badaniu PROMID. Heterogeniczność punktów końcowych, związana była z:
 - o odmiennymi definicjami porównywanych punktów końcowych:
 - w badaniu CLARINET progresja choroby była oceniana wg kryteriów RECIST 1.0, natomiast w badaniu PROMID wg kryteriów WHO,
 - w badaniu CLARINET zgon definiowany był jako śmierć z dowolnej przyczyny, natomiast w badaniu PROMID jako śmierć związana z nowotworem,
 - w zakresie markerów nowotworowych, w badaniu dotyczącym lanreotydu, oceniano redukcję poziomu chromograniny A $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, natomiast w badaniu dotyczącym oktreotydu, punkt końcowy związany z markerami nowotworowymi określony był mianem odpowiedzi biochemicznej i zdefiniowany jako normalizacja poziomu chromograniny A do normalnej wartości SD,

- o różnicami czasu trwania badań oraz różnicami punktów czasowych, w których dokonywano oceny wyników:
 - w badaniu CLARINET pierwszorzędowy punkt końcowy (PFS) oceniano w horyzoncie 96 tygodniu, w przybliżeniu 24 miesiące (założono, że jedno miesiąc ma 4 tygodnie), natomiast w badaniu PROMID w horyzoncie około 84 miesięcy (7 lat, informacja podana na stronie clinicaltrials.gov),
 - w przypadku pozostałych punktów końcowych (ocena jakości życia, poziom chromograniny A), w badaniu CLARINET ich ostatecznej oceny dokonano w 96. tygodniu - 24. miesiąc, natomiast w badaniu PROMID w 6. miesiącu,
 - w badaniu CLARINET bezpieczeństwo raportowano w horyzoncie, 96 tygodni - 24 miesięcy, natomiast w badaniu PROMID nie podano dokładnego horyzontu (raportowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas trwania badania).
- heterogeniczność badanych populacji, do badania PROMID włączano pacjentów z guzami dobrze zróżnicowanym (G1), natomiast do badania CLARINET kwalifikowali się pacjenci zarówno z dobrze (G1) jak i średnio (G2) zróżnicowanymi guzami GEP-NET.

6.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne - Sidéris 2012. Niniejszy przegląd miał na celu ocenę przeciwnowotworowego działania analogów somatostatyny (lanreotydu i oktreotydu) stosowanych w terapii pacjentów z neuroendokrynnymi guzami (w tym guzami GEP-NET).

W zakresie oceny skuteczności lanreotydu, do niniejszego przeglądu włączono 10 pełnych publikacji, jeden abstrakt oraz jedno badanie zidentyfikowane w rejestrze badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>) - CLARINET. Badanie CLARINET zostało również uwzględnione w niniejszej analizie (pozostałe badania włączone do przeglądu Sidéris 2012 nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy min. ze względu na brak randomizacji, kontroli, bądź dawkę lanreotydu odmienną od dawki opisanej w ChPL). Przegląd Sidéris pochodzi z 2012 roku, w momencie jego tworzenia, wyniki badania CLARINET nie były jeszcze znane, dlatego też przedstawiono w nim jedynie ogólne dane, dotyczące metodyki powyższego badania.

W zakresie oceny skuteczności oktreotydu, do niniejszego przeglądu włączono 16 pełnych publikacji oraz jeden abstrakt. Wśród badań włączonych do przeglądu Sidéris 2012, znalazło się badanie PROMID, które zostało również uwzględnione w niniejszej analizie (pozostałe badania włączone do przeglądu Sidéris 2012 nie spełniły kryteriów

Lanreotyd (Somatostatina Autogel®) w leczeniu guzów GEP-NET nieczynnego pochodzenia – analiza efektywności klinicznej
włączenia do niniejszej analizy m.in. ze względu na brak randomizacji, kontroli, bądź
dawkę oktreotydu odmienną od dawki opisanej w ChPL).

Dane uzyskane z badań włączonych do przeglądu (a zwłaszcza z randomizowanego, kontrolowanego badania PROMID), wykazują działanie przeciwnowotworowe analogów somatostatyny i sugerują, że mogą one przyczynić się do spowolnienia wzrostu nowotworu.

6.4 Siła dowodów

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii lanreotydem względem placebo ma dużą siłę dowodów - prezentowane dane pochodzą z 1 poprawnego metodycznie, randomizowanego badania klinicznego - CLARINET, którego ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako niskie (badanie zdobyło maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5). Jedynym aspektem mogącym ograniczyć siłę dowodów płynącą z niniejszego badania, jest relatywnie mało liczna populacja pacjentów - 204 pacjentów, w tym 101 leczonych lanreotydem.

Wnioskowanie dotyczące różnic pomiędzy lanreotydem a oktreotydem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa jest jednak ograniczone z uwagi na konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego. Niniejsze porównanie pośrednie, ogranicza dodatkowo fakt, że nie mogło one zostać przeprowadzone przy użyciu metody Buchera, a jedynie poprzez tabelaryczne zestawienie wyników, uzyskanych z porównań bezpośrednich lanreotydu/oktreotydu z placebo.

7 Podsumowanie i wnioski

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania lanreotydu (preparatu Somatuline Autogel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i część guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części jelita.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano dwa randomizowane, kontrolowane badania kliniczne opisujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii lanreotydem:

- 1 badanie porównujące lanreotydu z placebo (CLARINET, jedna publikacja: Caplin 2014),
- 1 badanie porównujące oktreotydu z placebo (PROMID, dwie publikacje: Rinke 2009, Rinke 2010).

W toku przeszukiwań odnaleziono ponadto jeden przegląd systematyczny Sidéris 2012, który miał na celu ocenę przeciwnowotworowego działania analogów somatostatyny (lanreotydu i oktreotydu) stosowanych w terapii pacjentów z neuroendokrynnymi guzami (w tym guzami GEP-NET).

Ryzyko błędu systematycznego włączonych do analizy badań: CLARINET i PROMID oceniono jako niskie. Oba badania zdobyły maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5.

Zarówno w badaniu CLARINET jak i w badaniu PROMID przedstawiono wyniki dla ogólnej populacji (bez wyszczególnienia wyników uzyskanych dla subpopulacji pacjentów z nieznanym umiejscowieniem pierwotnym guza). Jedynie w badaniu CLARINET wykonano analizę przeżycia wolnego od progresji w powyższej subpopulacji pacjentów. Ze względu na powyższe, na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano wyniki uzyskane dla wszystkich pacjentów włączonych do badania CLARINET oraz do badania PROMID (w tym dla pacjentów z nieznanym, pierwotnym umiejscowieniem guza).

Na podstawie analizy badania CLARINET, dla porównania bezpośredniego **lanreotydu z placebo** stwierdzono wyższą skuteczność lanreotydu pod względem takich punktów końcowych, jak:

- pierwszorzędowy punkt końcowy - przeżycie wolne od progresji (zarówno dla wyników uzyskanych z analizy podstawowej, jak i z analizy wrażliwości oraz analizy dodatkowej),
- odsetek pacjentów bez progresji, oceniany zarówno w 48. jak i 96. tygodniu,
- czas do progresji guza,
- redukcja poziomu chromograniny A $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej.

Pod względem pozostałych analizowanych punktów końcowych, nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lanreotydem i placebo.

W zakresie analizy bezpieczeństwa, w większości ocenianych punktów końcowych, nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lanreotydem i placebo. Wyjątek stanowią: zawroty głowy, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, biegunka i ból brzucha. Wyżej wymienione zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lanreotydu niż w grupie placebo.

Porównanie pośrednie lanreotydu z oktreotydem, przy zastosowaniu metody Buchera nie było możliwe ze względu na zbyt dużą heterogeniczność punktów końcowych ocenianych w badaniu CLARINET i w badaniu PROMID (heterogeniczność była związana m.in. z odmiennymi definicjami porównywanych punktów końcowych oraz z różnicami czasu trwania badań oraz różnicami punktów czasowych, w których dokonywano oceny wyników). Ze względu na powyższe ograniczenia, w zakresie pośredniego porównania lanreotydu z oktreotydem, dokonano ogólnego, tabelarycznego zestawienia wyników, uzyskanych z porównania bezpośredniego lanreotydu/oktreotydu z placebo.

W zakresie pośredniego porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa lanreotydu i oktreotydu za pośrednictwem placebo, zaobserwowano następujące zależności:

- obie substancje: lanreotyd i oktreotyd przyczyniły się do wydłużenia czasu wolnego od progresji/czasu do progresji choroby, w stosunku do placebo. W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, HR uzyskany w obu badaniach, istotnie statystycznie faworyzował badane substancje (lanreotyd, oktreotyd) na tle placebo,
- w zakresie całkowitego przeżycia, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badaną substancją a placebo,
- lanreotyd jak i oktreotyd przyczyniły się do zmniejszenia poziomu markerów nowotworowych (chromograniny A), przy czym w badaniu CLARINET, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść badanej substancji, w badaniu PROMID nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie niniejszego punktu końcowego,
- w zakresie oceny jakości życia, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badaną substancją, a placebo,
- w zakresie oceny bezpieczeństwa, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badaną substancją, a placebo.

W kontekście powyższych wyników zastosowanie lanreotydu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i część guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przejelita. Mimo braku wyników specyficznych dla wnioskowanego wskazania, analiza kliniczna nie daje podstaw do

wnioskowania o różnej skuteczności lanreotydu i oktreotydu we wnioskowanej subpopulacji pacjentów tj. dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i część guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przejelita. Przy czym należy podkreślić, że lanreotyd i oktreotyd nie są równoważnymi lekami. Pomimo wspólnego mechanizmu działania, obie substancje różnią się specyfiką działania klinicznego, tolerancją oraz działaniami niepożądanymi. Różnią się także formulacją farmaceutyczną oraz sposobami podania. Różnice w budowie cząsteczek i wynikające z tego różnice powinowactwa do receptorów somatostatynowych oraz inna farmakokinetyka wpływają na efekt zdrowotny obu preparatów.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tabela 43. Strategia przeszukiwania wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 25 listopada 2015

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees	1433
#2	Neuroendocrine Tumor	232
#3	Tumor, Neuroendocrine	232
#4	Tumors, Neuroendocrine	195
#5	Neuroendocrine Tumors	195
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1644
#7	Lanreotide	112
#8	Somatulin	1
#9	Somatuline	16
#10	Somatulina	0
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	117
#12	MeSH descriptor: [Octreotide] explode all trees	557
#13	Octreotide	1030
#14	Sandostatine	2
#15	Sandostatin	109
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	1059
#17	#11 OR #16	1227
#18	#6 AND #17	105

Tabela 44. Strategia przeszukiwania wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE, 24 listopada 2015

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'neuroendocrine tumor'/exp OR 'neuroendocrine tumor' AND [embase]/lim	49780
#2	'angiopeptin'/exp OR 'angiopeptin' AND [embase]/lim	2619
#3	'lanreotide'/exp OR lanreotide AND [embase]/lim	2686
#4	#2 OR #3	2700
#5	octreotide'/exp OR 'octreotide' AND [embase]/lim	18365
#6	#4 OR #5	19224
#7	#1 AND #6	4316
#8	#8 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	635

Tabela 45. Strategia przeszukiwania wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 24 listopada 2015

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Neuroendocrine Tumors"[Mesh]	140004
#2	Neuroendocrine Tumors [tw]	7765
#3	Neuroendocrine Tumor [tw]	2563
#4	Tumor, Neuroendocrine [tw]	0
#5	Tumors, Neuroendocrine [tw]	1
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	142652
#7	"Lanreotide" [Supplementary Concept]	562
#8	Somatulin [tw]	8
#9	Somatuline [tw]	45
#10	Somatulina [tw]	0
#11	Lanreotide [tw]	835
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	844
#13	"Octreotide"[Mesh]	6604
#14	Octreotide [tw]	8853
#15	Sandostatine [tw]	8
#16	Sandostatin [tw]	545
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	8936
#18	#12 OR #17	9298
#19	#6 AND #18	2086
#20	randomized controlled trial [pt]	399656
#21	controlled clinical trial [pt]	89 65 0
#22	randomized [tiab]	360996
#23	placebo [tiab]	170994
#24	clinical trials as topic [mesh: noexp]	173410
#25	randomly [tiab]	242819
#26	trial [ti]	144951
#27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	998183
#28	animals [mh] NOT humans [mh]	4063250
#29	#27 NOT #28	920942
#30	#19 AND #29	149

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tabela 46. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Cochrane Library, 26 listopada 2015

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees	1433
#2	Neuroendocrine Tumor	232
#3	Tumor, Neuroendocrine	232
#4	Tumors, Neuroendocrine	195
#5	Neuroendocrine Tumors	195
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1644
#7	lanreotide	112
#8	Somatulin	1
#9	Somatuline	16
#10	Somatulina	0
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	117
#12	#6 AND #11	25

Tabela 47. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie EMBASE, 26 listopada 2015

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'neuroendocrine tumor'/exp OR 'neuroendocrine tumor' AND [embase]/lim	49792
#2	'angiopeptin'/exp OR 'angiopeptin' AND [embase]/lim	2619
#3	'lanreotide'/exp OR lanreotide AND [embase]/lim	2686
#4	#2 OR #3	2700
#5	#1 AND #4	1137
#6	#5 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	31

Tabela 48. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Medline (PubMed), 26 listopada 2015

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	*Neuroendocrine Tumors*[Mesh]	140004
#2	Neuroendocrine Tumors [tw]	7770
#3	Neuroendocrine Tumor [tw]	2570
#4	Tumor, Neuroendocrine [tw]	0
#5	Tumors, Neuroendocrine [tw]	1
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	142662
#7	*lanreotide* [Supplementary Concept]	562
#8	Somatulin [tw]	8
#9	Somatuline [tw]	45
#10	Somatulina [tw]	0
#11	lanreotide [tw]	835
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	844
#13	#6 AND #12	221
#14	#13 Filters: Systematic Review, Meta-Analysis	6

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

CLARINET (lanreotyd)

Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzsiewicz P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.

PROMID (oktreotyd)

Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4656-63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510. Epub 2009 Aug 24.

Rinke A(1), Ricci S, Bajetta E, Jelic S. Pharmacological therapy of Neuroendocrine Tumors. *Tumori*. 2010 Sep-Oct;96(5):B47-57.

Badania wtórne

Sidêris L, Dubê P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in Neuroendocrine Tumors. *Oncologist*. 2012;17(6):747-55. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0458. Epub 2012 May 24.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Tabela 49. Prace wykluczone z przeglądu.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Inom 1997	Inom H, Gobl A, Eriksson B, Dberg K. Interferon-alpha induces bcl-2 proto-oncogene in patients with neuroendocrine gut tumor responding to its antitumor action. <i>Anticancer Res.</i> 1997 Nov-Dec;17(6D):4659-65.	Brak dostępu do pełnej publikacji
Inom 1997	Inom H, Eriksson B, Lukinius A, Janson ET, Lindgren PG, Wiklander E, Dberg K. Induction of apoptosis in Neuroendocrine Tumors of the digestive system during treatment with somatostatin analogs. <i>Acta Oncol.</i> 1997;36(6):607-14.	Nieprawidłowa dawka oraz schemat dawkowania
Eriksson 1993	Eriksson B, Dberg K. An update of the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors. <i>Acta Oncol.</i> 1993;32(2):203-8.	Badanie retrospektywne
Faiss 2003	Faiss S, Pape U-F, Böhrig M, Dörffel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken E, D. Wiedenmann B. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alpha, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors - The International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2003) 21:14 (2689-2696). Date of Publication: 15 Jul 2003	Nieprawidłowy komparator, interferon vs lanreotyd, nieprawidłowa dawka lanreotydu oraz schemat dawkowania
Rioci 2000	Rioci S, Antonuzza A, Galli L, Orlandini C, Ferdeghini M, Boni G, Rancoella M, Mosca F, Conte P.F. Long-acting depot lanreotide in the treatment of patients with advanced Neuroendocrine Tumors <i>American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials</i> (2000) 23:4 (412-415). Date of Publication: 2000	Nieprawidłowa dawka oraz schemat dawkowania lanreotydu
Ducieux 2000	Ducieux M, Ruszniewski P, Chayvialle J-A, Elumberg J, Cloarec D, Michel H, Raymond J, M. Dupas J-L, Gouverou H, Jian R, Genestin E, Harroel P, Rougier P. The antitumoral effect of the long-acting somatostatin analog lanreotide in Neuroendocrine Tumors <i>American Journal of Gastroenterology</i> (2000) 95:11 (3276-3281). Date of Publication: 2000	Nieprawidłowa dawka oraz schemat dawkowania lanreotydu
Jacobsen 1995	Jacobsen M, B. Hanssen L E. Clinical effects of Octreotide compared to placebo in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. Report on a double-blind, randomized trial <i>Journal of Internal Medicine</i> (1995) 237:3 (269-275). Date of Publication: 1995	Nieprawidłowa dawka oraz schemat dawkowania oktreotydu
Johnson 1993	Anthony L, Johnson D, Hande K, Shaif M, Winn S, Krozely M, Dates J. Somatostatin analogue phase I trials in neuroendocrine neoplasms. <i>Acta Oncologica</i> (1993) 32:2 (217-223). Date of Publication: 1993	2 oddzielne, niekontrolowane badania, nieprawidłowa dawka oraz schemat dawkowania oktreotydu i lanreotydu
Gou 2014	Gou L, Tang CW. Somatostatin analogues do not prevent carcinoid crisis. <i>Asian Pac J Cancer Prev.</i> 2014;15(16):6679-83.	Nieodpowiednie wskazanie
Strasberg 2011	Strasberg JR, Cheema A, Kvals LC. A review of systemic and liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. <i>Cancer Control</i> 2011 Apr;18(2):127-37.	Badanie wtórne o niejasnej, nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii)
Anthony 2009	Anthony L, Freda PU. From somatostatin to Octreotide LAR: evolution of a somatostatin analogue. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2009 Dec;25(12):2989-99. doi: 10.1185/03007990903328959.	Przegląd wtórny, niedotyczący lanreotydu

Bousquet 2011	Bousquet C, Lasfargues C, Chalabi M, Billah SM, Susini C, Vezzosi D, Caron P, Pyronnet S. Clinical Review: Current scientific rationale for the use of somatostatin analogs and mTOR inhibitors in Neuroendocrine Tumor therapy.] Clin Endocrinol Metab. 2012 Mar;97(3):727-37. doi: 10.1210/jc.2011-2089. Epub 2011 Dec 14.	Badanie wtórne o niejasnej, nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii)
Arnold 2000	Arnold R, Simon E, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a Review. Digestion. 2000;62 Suppl 1:84-91.	Badanie wtórne o niejasnej, nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii)
Ducreux 2000	Ducreux M, Baudin E, Boige V, Ruffie P, Schlumberger M. Medical treatment of hepatic metastases from Neuroendocrine Tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas. Hepato-Gastro (2000) 7:6 (443-450). Date of Publication: 2000	Brak dostępu do publikacji

Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Tabela 50. Kryteria włączenia i wyłączenia.

Kryterium	CLARINET	PROMID
Kryteria włączenia		
Wiek ≥ 18 lat	+	
Nawatwór neuroendokryny żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (w tym niewiadomego pochodzenia)	+	+
Komórki nowotworowe średnio lub dobrze zróżnicowane	+	+ [tylko dobrze zróżnicowane]
Nawatwór mierzalny wg kryteriów RECIST	+	
Nawatwór mierzalny przez CT lub MRI		+
Wartość Ki67 $< 10\%$	+	
Guz pierwotny w trzustce, przebiecie środkowym, tylnym lub o nieznanym pochodzeniu	+	+ [bez przebiecia tylnego]
Guz nieczynny hormonalnie (z wyjątkiem gastrinoma)	+	
Nawatwór lokalnie nieoperacyjny lub z przerzutami	+	+
Obecność zmian skalsyfikowanych w somatostatynowej scyntygrafii receptorowej na > 2 buncie	+	+ (ocena w skali Karnofsky'ego $> 60\%$)
Kryteria wykluczenia		
Leczenie interferonem, chemoembolizacją lub chemioterapią	+ [w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania]	+ [z wyjątkami]
Leczenie analogami somatostatyny lub radionuklidem	+ [w dowolnym momencie z wyjątkami*]	+ [≥ 4 tygodnie przed włączeniem]
Duża operacja chirurgiczna związana z NET (w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania)	+	
Mnoża gruczolakowatość	+	
Wczesniejszy nowotwór (z wyjątkami)	+	
Wszelkie odchylenia od normy lub schorzenia, które mogłyby narazić bezpieczeństwa pacjenta	+	

* Za wyjątkiem sytuacji gdy leczenie było < 15 dni i zostało zakończone wcześniej niż 6 miesięcy przed włączeniem do badania

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Tabela 51. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana	Wiek [średnia ±SD]	Płeć [n (%)]	Czas od diagnozy [miesiące]		Wcześniejsze leczenie [n (%)]	Resekcja guza pierwot- nego	Pierwotne źródło nowotworu [n (%)] ^a				Indeks Ki-67 [n (%)]		
				średnia	mediana			trzustka	środkowa część przejelita	tylna część przejelita	nieznane lub inne	0-2%	3-10%	B.d.
CLARINET	lanretyd (N=101)	63,3±9,8	M: 53 (52) K: 48 (48)	32,6±46,1	13,2	16 (16)	40 (40)	30 (36)	28 (13)	59 (27)	15 (15)	69 (68)	32 (32)	0 (0)
	placebo (N=103)	62,2±11,1	M: 54 (52) K: 49 (48)	34,4±41,4	16,5	16 (16)	39 (38)	69 (31)	34 (15)	52 (24)	11 (11)	72 (70)	29 (28)	2 (2)
PRDMID	aktretyd (N=42)	63,5 ^{**}	M: 20 (48) K: 22 (52)	b.d.	7,5	b.d.	29 (69)	b.d.	b.d.	b.d.	21 (25)	41 (98)	<2%	-
	placebo (N=43)	61,0 ^{**}	M: 23 (54) K: 20 (46)	b.d.	3,3	b.d.	27 (63)	b.d.	b.d.	b.d.		40 (93)	<7%	-

^a U 2 pacjentów w każdej grupie stwierdzono guz gastrynowy (gastrinoma); ^{**} Mediana

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

Tabela 52. Przyczyny nieukończenia badania.

	CLARINET		PROMID	
	lanreotyd	placebo	oktreotyd	placebo
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	101	103	42	43
Liczba pacjentów którzy otrzymali lek [n]	101	103	42	43
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	101	103	42	43
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	101	103	42	43
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	20 (19,8)	23 (22,3)	9 (21,4)**	3 (6,9)**
Przyczyna nieukończenia [n (%)]*				
Progresja choroby	6 (30,0)	9 (39,1)	0 (0,0)**	0 (0,0)**
Śmierć	2 (10,0)	2 (8,7)	0 (0,0)**	0 (0,0)**
Działania niepożądane	3 (15,0)	3 (13,0)	5 (11,9)**	0 (0,0)**
Złamanie protokołu badania	2 (10,0)	2 (8,7)	0 (0,0)**	0 (0,0)**
Wycofanie zgody	3 (15,0)	5 (21,7)	4 (9,5)**	2 (4,7)**
Inne przyczyny	4 (20,0)	2 (8,7)	0 (0,0)**	1 (2,3)**

*% pacjentów, którzy nie ukończyli badania z poszczególnych powodów odnosi się do całkowitej liczby randomizowanych chorych; **Z powodu sposobu przedstawienia danych określenie dokładnej liczby chorych przerywających badanie jest niemożliwe.

Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Tabela 53. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.

Punkt końcowy	CLARINET	PROMID
Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do potwierdzenia progresji bądź śmierci [*])	+	+ w badaniu PROMID oceniano czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>) lub zgon (punkt pierwszorzędowny)
Udział pacjentów bez progresji w 48 i 96 tygodniu	+	
Czas do progresji	+	
Całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>) ^{**}	+	+
Ocena jakości życia (EORTC QLQ-C30)	+	+
Poziom chromograniny A	+	+ ^{***}
Profil farmakokinetyczny	+	
Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia	+	+
Inne		+ [odpowiedź kliniczna, odpowiedź wg kryteriów WHD]

^{*} Z dawalnej przyczyny w ciągu 96 tygodni od pierwszego podania leku w przypadku badania CLARINET, z powodu nowotworu w przypadku badania PROMID; progresja wg kryteriów RECIST w badaniu CLARINET i WHD w badaniu PROMID; ^{**} Czas od randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny w badaniu CLARINET, czas do śmierci z powodu nowotworu w badaniu PROMID; ^{***} w badaniu PROMID poziom chromograniny A oceniano w zakresie odpowiedzi biochemicznej

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Tabela 54. Metodyka badań.

Badanie	CLARINET	PRODIGE
Metoda badania	Randomitowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaslepione	Randomitowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaslepione
Typ badania	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	Badanie wieloośrodkowe (49 ośrodków w Ameryce Płn., Europie i Indiach)	Badanie wieloośrodkowe (19 ośrodków w Niemczech)
Uczekność regulacji (randomitowanie/analiza śrut/analiza bezg.)	204/204/204	85/85/85
Czas obserwacji	Do zakończenia progresji ^a	Leczenie kontynuowano do zakończenia progresji (poprzez CT lub MRI). Wyłączność punktów końcowych oceniono w 6 miesiącu obserwacji.
Populacja	Pacjenci ze sporadycznymi neuroendokrynnymi złośliwymi nowotworami trzustki (w tym niemiernymi pochodzenia) średnio lub dojrzałe złośliwe nowotwory, które można ocenić w glikozylach RECAST.	Pacjenci z miejscowo nieoperacyjnym lub przerzutowym nowotworem neuroendokrynnym ze środkowej części trzustki lub o niestanowiącym pochodzeniu (zakładając pochodzenie z gruczolka śródokowego po wykluczeniu pierwotnych lokalizacji w trzustce, klatce piersiowej i innych).
Porównywanie i obserwacje	- lanreotyd 120 mg raz na 28 dni we wstrzyknięciu głębokim podskórnym - placebo (chlorek sodu) raz na 28 dni we wstrzyknięciu głębokim podskórnym Pacjenci mogli otrzymać maksymalnie 24 godziny leku/placebo.	- oktreotyd LAR 30 mg raz na 28 dni podawany doustnie - placebo raz na 28 dni podawany doustnie
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane
Uzasadnienie i oczekiwanie	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie finansowane przez Ipsen	Opisany. Badanie finansowane przez Novartis
Analiza ITT	Skuteczność: tak, wszyscy randomitowani pacjenci Bezpieczeństwo: tak, wszyscy randomitowani pacjenci	Skuteczność: tak, wszyscy randomitowani pacjenci Bezpieczeństwo: tak, wszyscy randomitowani pacjenci

Badanie	CLARINET	PRODD
Nigobaza	Superiority	Superiority

* Pacenci z grupy placebo, u których doszło do pogorszeń oraz pacenci z chorobą stabilną w grupie etanerceptu mieli szansę udziału w przedłużonym badaniu w grupie etanerceptu.

Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

Tabela 55. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
NCT00353496	Phase III, Randomised, Double-blind, Stratified Comparative, Placebo Controlled, Parallel Group, Multi-centre Study to Assess the Effect of Deep Subcutaneous Injections of Lanreotide Autogel 120mg Administered Every 28 Days on Tumour Progression Free Survival in Patients With Non-functioning Entero-pancreatic Endocrine Tumour (CLARINET)	lanreotyd (Autogel formulation)	placebo	Tak	Caplin 2014*

* Caplin ME, Pavel M, Őwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlářková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruszniewski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014 Jul 17;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.

Aneks 10. Kryteria RECIST vs kryteria WHO

Charakterystyka	WHO	RECIST
Sposób pomiaru wielkości zmiany na początku	Zmiany mierzalne: dwuwymiarowe (najdłuższy wymiar i największy wymiar w płaszczyźnie prostopadłej)	Zmiany mierzalne: jednowymiarowe (tylko najdłuższy wymiar)
	Zmiany niemierzalne/ oceniane: (np. przerzuty do płuc o typie lymphangitis)	Zmiany niemierzalne: wszystkie inne zmiany, w tym małe zmiany chorobowe, ocena nie jest zalecana
Odpowiedź	1. Zmiany mierzalne (zmiana sumy wymiarów: najdłuższego wymiaru i największego wymiaru w płaszczyźnie prostopadłej)	1. Zmiany docelowe (zmiana sumy najdłuższych wymiarów, max 5 zmian w narządzie do 10 ogólnie (więcej niż jeden narząd))
	CR: zniknięcie wszystkich znanych chorób, potwierdzone po ≥ 4 tygodniach	CR: zniknięcie wszystkich znanych zmian docelowych, potwierdzone po ≥ 4 tygodniach
	PR: $> 50\%$ spadek w stosunku do wartości początkowej, potwierdzony po ≥ 4 tygodniach	PR: $> 30\%$ spadek w stosunku do wartości początkowej, potwierdzony po 4 tygodniach
	PD: $> 25\%$ wzrost jednej lub większej liczby zmian lub powstanie nowych zmian	PD: $\geq 20\text{mm}$; 20% przyrost sumy wymiarów max w stosunku do najniższej osiągniętej sumy z poprzednich wymiarów i/ lub pojawienie się nowych zmian
	NC: brak spełnienia kryteriów PR lub PD	SD: brak spełnienia kryteriów PR lub PD
	2. Zmiany niemierzalne	2. Zmiany niemierzalne
	CR: zniknięcie wszystkich znanych chorób, potwierdzone po ≥ 4 tygodniach, PR: $\geq 50\%$ spadek w stosunku do wartości początkowej, potwierdzony po ≥ 4 tygodniach	CR: zniknięcie wszystkich znanych zmian docelowych i normalizacja poziomu markerów nowotworowych, parametry potwierdzone po ≥ 4 tygodniach
	PD: szacowany wzrost o $\geq 20\text{ mm}$, 25% wzrost istniejących zmian lub powstanie nowych zmian	PD: jednoznaczna progresja zmian niemierzalnych lub pojawienie się nowych zmian chorobowych
NC: brak spełnienia kryteriów PR lub PD	Nie PD: obecność jednej lub większej liczby zmian niemierzalnych i/ lub poziomu markerów nowotworowych powyżej normy	
Ogólna odpowiedź	Najlepsza odpowiedź odnotowana w zakresie zmian mierzalnych	Najlepsza odpowiedź odnotowana w zakresie zmian mierzalnych od początku leczenia do progresji choroby lub nawrotu
	NC w przypadku zmian niemierzalnych zredukuję odpowiedź całkowitą zmian mierzalnych do ogólnej odpowiedzi częściowej	Brak progresji choroby w przypadku zmian niemierzalnych zredukuję odpowiedź całkowitą zmian mierzalnych do ogólnej odpowiedzi częściowej
	NC w przypadku zmian mierzalnych nie zredukuję odpowiedzi częściowej zmian mierzalnych	Brak progresji choroby w przypadku zmian niemierzalnych nie zredukuję odpowiedzi częściowej zmian mierzalnych
Czas trwania odpowiedzi	CR: od czasu stwierdzenia po raz pierwszy odpowiedzi całkowitej, do czasu stwierdzenia po raz pierwszy odpowiedzi częściowej	Ogólna CR: od czasu stwierdzenia po raz pierwszy odpowiedzi całkowitej, do zaobserwowania nawrotu choroby

Charakterystyka	WHO	RECIST
	<p>Ogólna odpowiedź: od czasu rozpoczęcia leczenia do czasu stwierdzenia po raz pierwszy odpowiedzi częściowej</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli tylko odpowiedź częściową, rejestrowany powinien być tylko okres ogólnej odpowiedzi</p>	<p>Ogólna odpowiedź: od czasu stwierdzenia po raz pierwszy odpowiedzi całkowitej lub częściowej (w zależności od tego który stan był pierwszy), do zaobserwowania nawrotu choroby lub stwierdzenia odpowiedzi częściowej</p> <p>SD: od czasu rozpoczęcia leczenia, do stwierdzenia po raz pierwszy odpowiedzi częściowej</p>

CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; PD – progresja choroby; NC – brak zmian; SD – stabilna choroba.

Aneks 11. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

W tabeli poniżej przedstawiono przykładowy wygląd kwestionariusza QLQ-C30. Opracowano na podstawie informacji przedstawionych na stronie <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>.

Pytanie	Odpowiedź			
	Nigdy	Czasami	Często	Bardzo często
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizką?	1	2	3	4
2. Czy długi spacer męczy Pana/ią?	1	2	3	4
3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/i trudność?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
Czy w ostatnim tygodniu:				
6. Był/a Pana/i ograniczony/a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4
7. Był/a Pana/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/a Pan/i duszność?	1	2	3	4
9. Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4
10. Potrzebował/a Pan/i odpooczynku?	1	2	3	4
11. Odczuwał/a Pan/i trudności z snem?	1	2	3	4
12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwał/a Pan/i trudność?	1	2	3	4
15. Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4
16. Miał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4
17. Miał/a Pan/i biegunki?	1	2	3	4
18. Był/a Pan/i zmęczona?	1	2	3	4
19. Ból kolidował u Pana/i z codziennymi czynnościami?	1	2	3	4
20. Miał/a Pan/i trudności z koncentracją, np. podczas czytania gazety, oglądania telewizji?	1	2	3	4
21. Odczuwał/a Pan/i nagłódę?	1	2	3	4
22. Martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4
23. Odczuwał/a Pan/i rozdrażnienie?	1	2	3	4
24. Odczuwał/a Pan/i dęczenie?	1	2	3	4
25. Miał/a Pan/i trudności w zapamiętywaniu?	1	2	3	4
26. Pana/i stan fizyczny lub stosowane leczenie ingerowało w Pana/i życie rodzinne?	1	2	3	4
27. Pana/i stan fizyczny lub stosowane leczenie ingerowało w Pana/i działania społeczne?	1	2	3	4
28. Pana/i stan fizyczny lub stosowane leczenie przyczyniło się do pogorszenia sytuacji finansowej?	1	2	3	4
29. Jak Pan/i może ocenić swój ogólny stan zdrowia w ciągu ostatniego tygodnia. (1- bardzo zły do 7-doskonały)				
30. Jak Pan/i może ocenić jakość swojego życia w ciągu ostatniego tygodnia. (1- bardzo zła do 7-doskonała)				

Aneks 12. Kwestionariusz EORTC QLQ-GINET21

W tabeli poniżej przedstawiono przykładowy wygląd kwestionariusza QLQ-C30. Opracowano na podstawie informacji przedstawionych na stronie <http://groups.eortc.be/qlq/why-do-we-need-modules>.

Pytanie	Odpowiedź			
	Nigdy	Czasami	Często	Bardzo często
Czy w ostatnich tygodniach:				
31. Pan/i miał/a uderzenia gorąca?	1	2	3	4
32. Pan/i zauważyła lub ktoś inny zauważył zarumienienie/zaczerwienienie na Pana/i skórze?	1	2	3	4
33. Pan/i miał/a nocne poty?	1	2	3	4
34. Pan/i odczuwał/a dyskomfort w jamie brzusznej?	1	2	3	4
35. Pan/i odczuwał/a uczucie pełności w brzuchu?	1	2	3	4
36. Pan/i miał/a problemy z gazami/wzdęciami?	1	2	3	4
37. Pan/i miał/a zgagę?	1	2	3	4
38. Pan/i miał/a trudności z jedzeniem?	1	2	3	4
39. Miał/a Pan/i skutki uboczne leczenia (w przypadku osób, które nie są leczone, należy zaznaczyć odpowiedź nie dotyczy)?	1	2	3	4
40. Miał/a Pan/i problemy z gospodarzami się zasztykami (w przypadku osób, które nie przyjmują zasztyków, należy zaznaczyć odpowiedź nie dotyczy)?	1	2	3	4
41. Martwi/a się Pan/i o możliwość wystąpienia przerzutów w innych częściach ciała?	1	2	3	4
42. Był/a Pan/i zaniepokojony/a zakłócaniem życia codziennego?	1	2	3	4
43. Martwi/a się Pan/i o swoje zdrowie w przyszłość?	1	2	3	4
44. Jak bardzo choroba bądź stosowane leczenie stresują osobę bliźnię/Pana/i?	1	2	3	4
45. Czy utrata masy ciała stanowi problem dla Pana/i?	1	2	3	4
46. Czy przyrost masy ciała stanowi problem dla Pana/i?	1	2	3	4
47. Martwi/a się Pan/i w związku z badaniami (w przypadku osób, które miały wykonywane badania, należy zaznaczyć odpowiedź nie dotyczy)?	1	2	3	4
48. Miał/a Pan/i bóle mięśni lub kości?	1	2	3	4
49. Miał/a Pan/i jakikolwiek ograniczenia w zdolności do podróżowania?	1	2	3	4
Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni:				
50. Miał/a Pan/i trudności z otrzymaniem adekwatnych informacji dotyczących Pana/i choroby i leczenia?	1	2	3	4
51. Choć oba lub zastosowane leczenie wyłynęło na Pana/i życie seksualne (czy życie seksualne uległo pogorszeniu)?	1	2	3	4

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA

URPL

Na stronie internetowej URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania lanreotydu.

EMA

Na stronie internetowej EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania lanreotydu.

FDA/MedWatch⁴⁶

Na stronie internetowej FDA/MedWatch odnaleziono dwa komunikaty dotyczące bezpieczeństwa zastosowania lanreotydu (Somatuline Depot[®], nazwa handlowa stosowana w Stanach Zjednoczonych, w pozostałych krajach stosuje się nazwę handlową Somatuline Autogel[®]):

- W komunikacie z listopada 2013 roku, do zdarzeń niepożądanych, występujących podczas stosowania lanreotydu, dodano:
 - o zapalenie pęcherzyka żółciowego,
 - o biegunkę tłuszczową.
- W komunikacie z grudnia 2014 roku, w rozdziale dotyczącym środków ostrożności, dodano:
 - o zaburzenia sercowo-naczyniowe: u 81 pacjentów z wyjściowym tętnem ≥ 60 uderzeń/minutę leczonych lanreotydem, częstość serca < 60 uderzeń/minutę, zaobserwowano u 19/81 (23%) pacjentów (w porównaniu do 15/94 (16%) pacjentów w grupie leczonej placebo), 10 (12%) pacjentów miało udokumentowaną częstość serca < 60 uderzeń/minutę, na więcej niż jednej wizycie. Częstość występowania rytmu serca < 50 uderzeń/minutę oraz częstość występowania bradykardii (zgłaszanej jako zdarzenie niepożądane), odnotowano u 1% pacjentów, w każdej z badanych grup. U pacjentów z objawami bradykardii, należy zastosować odpowiednią opiekę medyczną.

Lareb⁴⁷

Na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odnaleziono komunikat z maja 2014 roku, dotyczący bezpieczeństwa stosowania lanreotydu. Komunikat dotyczył wypadania włosów, 42-letni pacjent ze zdiagnozowaną akromegalią stosował długo działający lanreotyd (90 mg podawanych podskórnie co 4 tygodnie). W czasie terapii lanreotydem nie przyjmował innych leków. Pięć miesięcy po

Lanreotyd (Somatostatine Autogel®) w leczeniu guzów GEP-NET nieczernego pochodzenia – analiza efektywności klinicznej

pierwszym wstrzyknięciu preparatu lanreotyd, pacjent doświadczył wypadania włosów. Po zaobserwowaniu tego zdarzenia, wstrzymano leczenie lanreotydem, co również przyczyniło się do zatrzymania procesu wypadania włosów. Niniejszy komunikat, sugeruje, że podczas stosowania lanreotydu może wystąpić utrata włosów.

MHRA

Na stronie internetowej MHRA (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*) nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania lanreotydu.

European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports⁴⁸

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 665 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane z zastosowaniem lanreotydu (do października 2015 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego.

Aneks 14. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, min.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.3 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Technologie opcjonalne	1.3.1 – uzasadnienie doboru technologii opcjonalnych 1.3.1.1 – opis technologii opcjonalnych;
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodologię przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	a) charakterystyki badanej populacji,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
	c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
d) metodyki badań?	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania		
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2 Opracowania wtórne	W rozdziale 4.2 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		

	a) zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	Tak	
	b) zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	Tak	
	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	a) porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	2 Cel pracy 5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne, refundowane w Polsce technologie opcjonalne
	b) wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	c) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
	d) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4 Wyniki 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych Aneks 3	W rozdziale 4.1 przedstawiono diagram QUORUM przedstawiający liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3
7	e) charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	i. opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: <ul style="list-style-type: none"> - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, 	Aneks 8	Podsumowanie metodyki. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority
	ii. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4	W tabelach zawarto kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach
	iii. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 8	Randomizacja
	iv. charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów
	v. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 8	Porównywane interwencje
	vi. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 7	Punkty końcowe

	vii. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami
	viii. wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 8	Udziałów sponsora badania
	f) zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem
	g) informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 11	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA, Lar eb, i in.
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
	Ogólne adnotacje		
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
9	a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności, umożliwiającego je jednoznacznie i identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo, aneks 2 i 3	Tak
	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja WHO z 2010 roku i histologiczny stopień dojrzałości poszczególnych typów nowotworów.....	14
Tabela 2. Stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania.....	15
Tabela 3. Klasyfikacja GEP-NET w zależności od miejsca pochodzenia i aktywności hormonalnej.....	15
Tabela 4. Charakterystyka guzów GEP-NET.....	16
Tabela 5. Szacowanie liczebności populacji – pierwszy wariant.....	19
Tabela 6. CBO – zachorowalność oraz śmiertelność w Polsce w 2013 roku.....	20
Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem CBO w latach 2011-2013.....	20
Tabela 8. Szacowanie liczebności populacji – drugi wariant.....	21
Tabela 9. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nieoperacyjnych guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przejelita – wytyczne ogólne.....	28
Tabela 10. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:.....	41
Tabela 11. Posumowanie wyników przedstawionych w przeglądzie Si déris 2012.....	52
Tabela 12. Ocena badań zgodnie z kryteriami skali Jadad.....	54
Tabela 13. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (miesiące) oraz wartość HR (populacja ITT, N=204) – analiza podstawowa.....	57
Tabela 14. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (miesiące) oraz wartość HR – analiza dodatkowa oraz analiza wrażliwości.....	57
Tabela 15. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (miesiące) oraz wartość HR – analiza w subgroupach (populacja ITT)*.....	59
Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji, wartość HR – analiza w subgroupach (populacja ITT)*.....	59
Tabela 17. Odsetek pacjentów bez progresji*.....	61
Tabela 18. Mediana czasu (miesiące) do progresji guza.....	61
Tabela 19. Odsetek pacjentów z redukcją $\geq 50\%$ poziomu chromograniny A w stosunku do wartości wyjściowej (tydzień 96).....	62
Tabela 20. Wyniki kwestionariuszy QOQ-C30 i QLQ-GINET21, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (tydzień 96).....	63
Tabela 21. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.....	65
Tabela 22. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (bez uwzględnienia poważnych zdarzeń niepożądanych).....	66
Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.....	68
Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (zdarzenia zaobserwowane u $\geq 5\%$ pacjentów).....	68
Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych według intensywności*.....	69
Tabela 26. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych.....	69
Tabela 27. Poważne zdarzenia niepożądane.....	69
Tabela 28. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem*.....	73
Tabela 29. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.....	73

Tabela 30. Mediana czasu do progresji lub zgonu (miesiące) oraz wartość HR w zależności od analizowanej populacji.....	75
Tabela 31. Mediana czasu do progresji lub zgonu (miesiące) oraz wartość HR – analiza w subgroupach.....	76
Tabela 32. Czynniki prognostyczne czasu progresji choroby lub zgonu związanego z nowotworem skorygowane względem rodzaju leczenia.....	77
Tabela 33. Mediana całkowitego czasu przeżycia oraz HR.....	77
Tabela 34. Odsetek pacjentów z normalizacją poziomu chromograniny A w stosunku od wartości wyjściowej po 6 miesiącach leczenia.*.....	78
Tabela 35. Wyniki kwestionariusza QOQ-C30 po 6 miesiącach leczenia (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej).....	78
Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.*.....	79
Tabela 37. Częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	79
Tabela 38. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych.....	80
Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.....	80
Tabela 40. Porównanie badań: CLARINET vs PROMID.....	81
Tabela 41. Lanreotydu vs oktreotydu – zestawienie tabelaryczne wyników dotyczących skuteczności, uzyskanych w zakresie porównania bezpośredniego lanreotydu/oktreotydu z placebo.....	83
Tabela 42. Lanreotydu vs oktreotydu - zestawienie tabelaryczne wyników dotyczących bezpieczeństwa, uzyskanych w zakresie porównania bezpośredniego lanreotydu/oktreotydu z placebo.....	84
Tabela 43. Strategia przeszukiwania wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 25 listopada 2015.....	97
Tabela 44. Strategia przeszukiwania wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE, 24 listopada 2015.....	97
Tabela 45. Strategia przeszukiwania wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 24 listopada 2015.....	98
Tabela 46. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Cochrane Library, 26 listopada 2015.....	98
Tabela 47. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie EMBASE, 26 listopada 2015.....	99
Tabela 48. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Medline (PubMed), 26 listopada 2015.....	99
Tabela 49. Prace wykluczone z przeglądu.....	101
Tabela 50. Kryteria włączenia i wyłączenia.....	103
Tabela 51. Wyjściowe dane demograficzne.....	104
Tabela 52. Przyczyny nieukończenia badania.....	105
Tabela 53. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.....	106
Tabela 54. Metodyka badań.....	107
Tabela 55. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu.....	109

Spis rycin

Rysunek 1. Zmodyfikowany algorytm postępowania diagnostycznego i leczniczego w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (algorytm nie uwzględnia leków celowanych [ewerolimus i sunitynib]).....	26
Rysunek 2. Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram QUORUM.....	48
Rysunek 3. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania – diagram QUORUM ⁴⁴	49
Rysunek 4. Całkowite przeżycie.*.....	62

Piśmiennictwo

- ¹ Nasierowska-Guttmejer A. Nowotwory neuroendokrynne żołądka. Polish Journal of Pathology 2013, 64(4) [Supplement 2], 40-46.
- ² Kos-Kudła B., Bolanowski M., Handkiewicz-Junak D., Jarzab B., Królicki L., Krzakowski M., Kunikowska J., Nasierowska-Guttmejer A., Nowak A., Rydzewska G., Starzyńska T., Szawłowski A. oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). Endokrynologia Polska, tom 59, nr 1/2008.
- ³ Lewkowicz E. Ocena częstości występowania guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego w Krakowie i Powiecie Krakowskim, praca doktorska, Kraków 2013.
- ⁴ Nasierowska-Guttmejer A. Nowa klasyfikacja NET. OncoReview 2011, 1 (1), 41-47.
- ⁵ Öberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. & Perren A. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2012, 23 (Suppl 7): vii124-vii130.
- ⁶ Szczeklik A.(red): Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2010.
- ⁷ Kos-Kudła B., Œwikła J., Jarzab B., Jeziorski K., Królicki L., Krzakowski M., Nasierowska-Guttmejer A., Rydzewska G., Stachura J., Szawłowski A. Polskie zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP NET). Onkologia w Praktyce Klinicznej 2006, tom 2, nr 2.
- ⁸ Nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia. Wykonano w ramach Narodowego Grantu: Modyfikacja i wdrożenie programu nauczania onkologii w polskich uczelniach medycznych, przygotowano w Katedrze Onkologii Akademii Medycznej, Wrocław 2008.
- ⁹ Kolańska-Œwikła A. Chemioterapia w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP-NEN). OncoReview 2012, 2(4), 255-261.
- ¹⁰ Pavel M., Baudin E., Couvelard A., Krenning E., Öberg K., Steinmüller T., Anlauf M., Wiedenmann B., Salazar R. all other Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. Neuroendocrinology 2012;95:157-176.
- ¹¹ Kizilgul M., Delibas T. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). Translational Gastrointestinal Cancer 2015, Vol 4, No 1.
- ¹² Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008; 26(18):3063-3072.
- ¹³ Yao J.C., Hassan M., Phan A., Dagohoy C., Leary C., Mares J.E., Abdalla E.K., Fleming J.B., Vauthey J.V., Rashid A., Evans D.B. One Hundred Years After “Carcinoid”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. Journal of Clinical Oncology, Volume 26, Number 18, June 2008.
- ¹⁴ Hauso, D., Gustafsson, BI i Kidd, M i wsp. Neuroendocrine Tumor Epidemiology, Contrasting Norway and North America. Cancer. 2008, 113, 2655-2664.

¹⁵ Ellis, L, Shale, MJ i Coleman, MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol.* 2010, 105, 2563-2569.

¹⁶ <http://www.guzyneur.oendokrynnne-krajowyrejestr.pl/> [dostęp: 19.11.2015].

¹⁷ Główny Urząd Statystyczny, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2015,3,9.html> [dostęp 20.11.2015].

¹⁸ Cwikła JB1, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski KG, Cichocki A, Zgliczynski W, Stepień K, Seklecka N, Durlik M, Malkowski B, Walecki J. Diagnostic imaging approach to gastro-entero-pancreatic carcinomas of neuroendocrine origin - single NET center experience in Poland. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007 Dec;28(6):789-800.

¹⁹ Garcia-Carbonero R., Capdevila J., Crespo-Herrero G., J. Díaz-Pérez A., Martínez del Prado M. P., Alonso Orduña V., Sevilla-García I., Villabona-Artero C., Beguiristain-Gómez A., Llanos-Muñoz M., Marazuela M., Alvarez-Escola C., Castellano D., Vilar E., Jiménez-Fonseca P., Teulé A., Sastre-Valera J., Benavent-Viñuelas M., Monleon A. and Salazar R. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Annals of Oncology* (2010) 21 (9): 1794-1803.

²⁰ Korse CM, Taal BG, van Velthuisen ML, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013, 49 (8), 1975-1983.

²¹ Spigel D.R., Hainsworth J.D., Greco F.A. Neuroendocrine Carcinoma of Unknown Primary Site. *Seminars in Oncology*, Vol 36, No 1, February 2009, 52-59.

²² Hainsworth J.D., Greco F.A., Strosberg J.R. Neuroendocrine cancer of unknown primary site, publikacja online:

<http://sinalib.ir/up2date/contents/mobipreview.htm?40/13/41174/abstract/7> [dostęp: 20.11.2015].

²³ Catena L, Bichisao E, Milione M, Valente M, Platania M, Pusceddu S, Ducceschi M, Zilembo N, Formisano B, Bajetta E. Neuroendocrine tumors of unknown primary site: gold dust or misdiagnosed neoplasms?. *Tumori*, 97: 564-567, 2011.

²⁴ Litwiniuk M., Krzakowski M., Bujko K., Herman K., Olszewski W., Patucki J., Wyrwicz L.S., Zegarski W. Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.

²⁵ <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 19.11.2015].

²⁶ Krajowy Rejestr Nowotworów dostępny na stronie www (liczba zachorowań/zgonów w podziale na województwa oraz grupy wiekowe): <http://B5.128.14.124/kcrn/index.asp>

²⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Ewerolimus (Afinitor) i docetaksel we wskazaniu: nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (ICD-10: C80). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa 2014.

²⁸ Keiser J., Bergsland E., Nakakura E. The Diagnosis and Management of Neuroendocrine Carcinoma of Unknown Primary. *Neuroendocrine Tumor* 2012.

²⁹ Kos-Kudła B., Foltyn W., Zemczak A., Marek B., Siemińska L., Kajdaniuk D. Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP NET). *Przegląd Gastroenterologiczny* 2006; 1 (1): 3-9.

³⁰ Herman K, Jarząb M., Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.

³¹ Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, Chen H, Jensen RT, Kim MK, Klimstra DS, Kulke MH, Liu EH, Metz DC, Phan AT, Sippel RS, Strassberg JR, Yao JC; North American Neuroendocrine Tumor Society. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2013 May;42(4):557-77. doi: 10.1097/MPA.0b013e31828e34a4.

³² Fizazi K, Grem FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Committee. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v133-8. doi: 10.1093/annonc/mdv305.

³³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors Version 2.2014. Neuroendocrine Tumors of Unknown Primary; Carcinoid Tumors.

³⁴ Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii124-30.

³⁵ Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157-76. doi: 10.1159/000335597. Epub 2012 Feb 15.

³⁶ Zalecenia dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych) redaktor działu: Beata Kos-Kudła *Endokrynologia Polska* DOI: 10.5603/EP.2013.0028 Tom/Volume 64; Numer/Number 6/2013

³⁷ <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/proposed-technology-appraisals#Gastroentero-pancreatic> [dostęp: 17.11.2015].

³⁸ Somatuline Autogel® Charakterystyka Produktu Leczniczego.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12893>

³⁹ Sandostatyn LAR® Charakterystyka Produktu Leczniczego.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9125>

⁴⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Dz. Urz. Min. Zdrów. 2015.66] <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>.

⁴¹ Opinia Rady Przejrzystości nr 96/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. o utworzeniu odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: octreotidum i lanreotidum we wskazaniu refundacyjnym: akromegalia.

<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2012?start=90> [dostęp: 28.12.2015].

42

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000281/human_med_000846.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Dostęp: 23.11.2015]

43 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

44 Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

45 Sidéris L, Dubé P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in Neuroendocrine Tumors. *Oncologist*. 2012;17(6):747-55. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0458. Epub 2012 May 24.

46 <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm377315.htm> [Dostęp: 27.11.2015].

47 http://www.lareb.nl/Signalen/kwb_2004_1_lanre [Dostęp: 27.11.2015].

48 http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html# [Dostęp: 27.11.2015].