



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 225/2013 z dnia 21 października 2013 r.

w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+177Lu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C80, C74.1 – rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+177Lu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C80, C74.1 – rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.*

**Uzasadnienie**

*Leczenie nowotworów neuroendokrynnych przy pomocy znakowanych radioizotopem analogów somatostatyny można rozważać w sytuacjach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub pierwotnego uogólnienia i niemożności leczenia operacyjnego. Dostępne doniesienia naukowe wskazują, że schemat leczenia DOTATATE+177Lu pozwala na skuteczne kontrolowanie rozwoju choroby, co przejawia się wydłużeniem okresu przeżycia całkowitego, wydłużeniem okresu wolnego od progresji choroby i stabilizacją choroby. Za dalszym finansowaniem wnioskowanego schematu przemawia również dotychczasowe doświadczenie kliniczne i zalecenia międzynarodowe oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że leczenie powyższe powinno być wdrażane jedynie u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 8 sierpnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-1/DJ/13 (data wpływu do AOTM 9 sierpnia 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego:

- podanie schematu DOTATATE+90Y w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17, C17.8, C17.9, C18, C20, C25, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80, C74.1, C73,
- podanie schematu DOTATATE+177Lu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17.9, C18.0, C20, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80.



W dniu 15 października 2013 roku wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia (znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13) z art. 31e dotyczące min. oceny zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego:

- DOTATATE+ 90Y/177Lu we wskazaniu określonym kodami ICD-10: C17, C20, C26, C73, C74.0, C75,9;
- DOTATATE+177Lu we wskazaniu określonym kodami ICD-10: C80, C74.1;
- DOTATATE+ 90Y we wskazaniu określonym kodami ICD-10: C17.2, C18.1.

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej i poszerzoną analizę bezpieczeństwa, przegląd rekomendacji klinicznych oraz refundacyjnych, raport uzupełniono o opinie ekspertów klinicznych a także dane NFZ.

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

### **Problem zdrowotny**

Guzy neuroendokrynne, NET (ang. neuroendocrine tumos) są rzadkimi, wolno rosnącymi nowotworami, wywodzącymi się z gruczołów wewnętrznego wydzielania z grup komórek endokrynych obecnych wewnątrz tkanek gruczołowych oraz z komórek z rozproszonego układu endokrynnego. Nowotwory NET są rzadkimi nowotworami, których diagnostyka jest często problematyczna. Według polskich wytycznych leczenia guzów NET, zapadalność na te nowotwory wynosi obecnie 3 przypadki na 100 tys. osób rocznie, i wykazuje tendencję wzrostową. Wzrost ten jest tłumaczony przede wszystkim coraz lepszymi i bardziej dostępnymi metodami diagnostycznymi.

Najliczniejszą grupę guzów neuroendokrynych stanowią guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NET), które stanowią 70% wszystkich guzów NET i 2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. GEP-NET mogą być czynne (w ok. 50% przypadków) lub nieczynne hormonalnie. Mogą występować pojedynczo lub w przebiegu zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej.

Najczęściej występującymi guzami GEP-NET są rakowiaki (58% wszystkich czynnych hormonalnie). Guzy te występować mogą w jelicie cienkim, trzustce, jądrach, jajnikach i płucach, choć w części prac termin „rakowiak” odnosi się do guza pochodzącego z komórek środkowego odcinka cewy jelitowej, wydzielającego dużą ilość serotoniny (w mniejszym stopniu histaminy, kortykotropiny, dopaminy, substancji P, prostaglandyny, kalikreiny i motyliny).

Guzy GEP-NET są w większości złośliwe (z wyjątkiem insulinoma), jednak stopień ich złośliwości jest bardzo zróżnicowany w zależności od rodzaju guza. Mogą dawać przerzuty drogą krwi i chłonki do wątroby, kości, węzłów chłonnych. Przerzuty do kości i wątroby są najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów, przeżycie 5-letnie osiąga mniej niż 50% tych chorych. Niekorzystne rokowniczo są ponadto wiek powyżej 50 r.ż, płeć męska, umiejscowienie zmiany w trzustce bądź jelicie grubym, wielkość zmiany i głębokość wniknięcia tkanek, obecność objawów klinicznych w chwili rozpoznania. Podobnie, rokowanie pogarszają niemożność leczenia operacyjnego, duże stężenie markerów aktywności choroby (chromograniny, 5-HIAA, gastryna, ACTH) oraz wysokie wartości wskaźników proliferacyjnych.

Przyjmuje się, że guzy neuroendokrynne okrężnicy mają najgorsze rokowanie spośród wszystkich GEP-NET układu pokarmowego. Pięcioletnie przeżycie dotyczy 33–60% pacjentów .

Mediana 5-letniego przeżycia dla guzów NET G1/G2 zaawansowanych miejscowo, regionalnie i systemowo wynosi odpowiednio 223, 111 i 33 miesiące, natomiast dla guzów G3/G4 odpowiednio 34, 14 i 5 miesięcy. Stwierdzono także silną korelację między czasem przeżycia, a miejscem pierwotnego wystąpienia nowotworu z najgorszymi prognozami dla pacjentów z guzami wątroby, żołądka oraz okrężnicy. Dłuższą przeżywalność obserwowano u pacjentów z guzami odbytu, trzustki czy wyrostka robaczkowego.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Leczenie izotopowe może być przeprowadzone jedynie u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym. Najlepsze efekty terapeutyczne osiąga się u chorych wykazujących wysoką ekspresję receptora dla somatostatyny we wszystkich znanych

ogniskach nowotworowych (III klasa gromadzenia (w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie klasa IV). Jeśli nie wszystkie ogniska nowotworowe gromadzą radiopeptyd lub stwierdza się duże ogniska martwicy, celem leczenia jest efekt paliatywny pod postacią wydłużenia czasu przeżycia bez progresji choroby nowotworowej oraz zmniejszenie objawów choroby nowotworowej (np. bólu, objawów zespołu rakowiaka).

Zasada leczenia polega na podaniu znakowanych radioizotopem analogów somatostatyny, które łączą się w sposób wybiórczy z komórkami nowotworowymi, a promieniowanie jonizujące powoduje ich uszkodzenie (uszkodzenie jednoniciowe lub dwuniciowe DNA). Zaletą tej metody jest zjawisko „cross fire” polegające na działaniu promieniowania nie tylko na komórkę, z którą połączyła się cząsteczka analogu, ale również na inne komórki znajdujące się w promieniu kilku milimetrów. Dzięki temu skuteczność leczenia jest znacznie większa. Leczenie przeprowadza się z reguły w 4–5 cyklach w odstępach co 6–12 tygodni. Maksymalna aktywność całkowita przy leczeniu analogami znakowanymi  $^{90}\text{Y}$  wynosi 32 GBq, a dla  $^{177}\text{Lu}$  - 29,6 GBq.

Leczenie NET znakowanymi radioizotopowo analogami SST (somatostatyna) było finansowane dotychczas jako zgoda na leczenie w ośrodkach zagranicznych (ok. 7 tys. €/kurs, koszt całej terapii to ok. 28 tys. €) lub jako świadczenie za zgodą płatnika (do 2009 roku) lub jako hospitalizacja zachowawcza bez wskazania wykonanej procedury. Możliwe jest także finansowanie PRRT (*ang. peptide receptor radionuclide radiotherapy*; peptydowa receptorowa terapia radioizotopowa) w ramach chemioterapii niestandardowej.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione rekomendacje wskazują, iż podstawową leczeniem NET jest zabieg chirurgiczny, jednakże w wielu przypadkach ze względu na znaczny stopień zaawansowania choroby metoda ta nie może być stosowana.

Podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym NET odgrywają analogi SST (oktreotyd, lanreotyd) hamujące progresję choroby oraz pozwalające na kontrolowanie objawów choroby w guzach hormonalnie czynnych. Zalecenia do stosowania SSTA (analogi somatostatyny) różnią się zależnie od stopnia zaawansowania oraz umiejscowienia guza (wytyczne PSGN, NANETS). Analogi SST mogą być stosowane w połączeniu z ewerolimusem.

Chemioterapia GEP-NET ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby. W rakach neuroendokrynnych chemioterapię można rozważyć w sytuacjach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub pierwotnego uogólnienia. Podjęcie chemioterapii powinno być uzależnione od lokalizacji, stopnia zaawansowania i indeksu proliferacji nowotworu, a także poprzedzone rozważeniem innych opcji leczenia, takich jak bioterapia.

W guzach o niskim indeksie proliferacji wskazane są kombinacje leków: streptozocyna oraz 5-fluorouracyl lub/ oraz doksorubicyna, natomiast przy nowotworach z wysokim indeksem proliferacyjnym stosuje się cisplatynę lub karboplatinę z etopozydem. Innymi substancjami stosowanymi w chemioterapii są między innymi: paklitaksel, irynotekan, oksaliplatyna, fluorouracyl z folianem wapnia, kapecytabina, dakarbazyna, cyklofosfamid oraz temozolomid.

Natomiast farmakoterapia INF- $\alpha$  (interferon alfa - w Polsce nie finansowany) ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi leczenie II rzutu. Inne substancje lecznicze, jak sunitynib, są stosowane głównie w leczeniu NET trzustki, w monoterapii lub w terapii skojarzonej m.in. z oktreotydem.

W świetle dostępnych danych naukowych oraz opinii ekspertów uznano, iż najlepszymi komparatorami dla ocenianego świadczenia, finansowanymi ze środków publicznych i stosowanymi w aktualnej praktyce klinicznej będzie chemioterapia systemowa w schemacie streptozocyna z fluorouracylem i/lub doksorubicyną.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania schematów  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, oraz  $^{90}\text{Y}$ -/ $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi. Do analizy klinicznej włączono 16 badań (Kunikowska 2013, Gupta 2012, Pach 2012, Kunikowska 2011, Sowa-Staszczak 2011a, Sowa Staszczak 2011b, Sansovini 2010, Bodei

2011, Ezziddin 2011, Ćwikła 2010, Sward 2010, Van Essen 2010, Seregni 2010, Ćwikła 2009, Kwekkeboom 2008, Hubalewska-Dydejczyk 2008).

#### 90Y-DOTATATE

Przeżywalność całkowita (OS) oceniana była w 6 badaniach (Kunikowska 2013, Kunikowska 2011, Sowa-Staszczak 2011a, Sowa-Staszczak 2011b, Ćwikła 2010 oraz Ćwikła 2009). Wartości median OS w odnalezionych badaniach były zbliżone i wahały się od 22 mies. do 26,2 mies.. W badaniu Sowa-Staszczak 2011a mediana OS nie została osiągnięta. Wartość OS była również raportowana w postaci średniej ( $16 \pm 9$  mies., badanie Sowa-Staszczak 2011b) oraz zakresu występujących wartości (22,0-34,2 mies., badanie Kunikowska 2013). Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wyznaczane było w 4 badaniach (Kunikowska 2013, Sowa-Staszczak 2011a, Ćwikła 2010, Ćwikła 2009). W badaniu Kunikowska 2013 mediana wartości PFS mieściła się w zakresie od 17,0 mies. do 37,0 mies., natomiast w badaniach Ćwikła 2010 oraz Ćwikła 2009 wyniosła odpowiednio 17 mies. (95%CI:16,4 – 21,2) i 20 mies. (95%CI: 16,0 – 22,4). Wartość czasu do progresji choroby (TtP) wyniosła średnio  $12 \pm 9$  mies. (Sowa-Staszczak 2011b), natomiast mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) odpowiednio 21,4 mies. (Kunikowska 2011). Ponadto, zidentyfikowano 7 badań (Kunikowska 2013, Kunikowska 2011, Sowa Staszczak 2011a, Sowa-Staszczak 2011b, Ćwikła 2010, Ćwikła 2009, Hubalewska-Dydejczyk 2008), w których oceniano odpowiedź radiologiczną na leczenie przy wykorzystaniu kryteriów RECIST. Odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby (SD) w 12 miesięcznym okresie obserwacji był zbliżony we wszystkich badaniach i wyniósł od 47% do 56%. Po 24 miesięcznym okresie obserwacji SD wyniósł 50% zarówno w badaniu Kunikowska 2011 jak i badaniu Ćwikła 2010, natomiast w badaniu Ćwikła 2009 wyniósł 61%. W badaniu Sowa-Staszczak 2011b po średnim czasie obserwacji  $19 \pm 13$  mies. SD wyniósł 42,9%, z kolei w badaniu Hubalewska-Dydejczyk 2008 odsetek pacjentów z SD wyniósł 30% (nie podano okresu obserwacji). Progresja choroby (PD) po 12 mies. obserwacji w zależności od badania wyniosła od 8 mies. do 12 mies.. PD po 24 mies. obserwacji wyniosło 22% i 27% odpowiednio dla badań Kunikowska 2011 oraz Ćwikła 2010, znacząco mniejszy odsetek uzyskano w badaniu Ćwikła – 6%. Odsetek PD po średnim czasie obserwacji  $19 \pm 13$  mies. w badaniu Sowa-Staszczak 2011b wyniósł 35,7%, w badaniu Hubalewska-Dydejczyk 2008 odsetek ten wyniósł 26%. Odpowiedź częściowa (PR) oceniana była w 5 badaniach (Sowa-Staszczak 2011a, Sowa-Staszczak 2011b, Ćwikła 2010, Ćwikła 2009 oraz Hubalewska-Dydejczyk 2008). Odsetek pacjentów z PR po 12 miesięcznym okresie obserwacji wyniósł od 31% do 44%. Wyniki dla 24-miesięcznego okresu obserwacji były dostępne dla badania Ćwikła 2010 oraz Ćwikła 2009 i wyniosła odpowiednio 23% i 43%. W badaniu Sowa-Staszczak 2011b (średni okres obserwacji  $19 \pm 13$  mies.) odsetek pacjentów z PR wyniosła 21,4%, natomiast w badaniu Hubalewska-Dydejczyk 2008 wyniosła 43% (brak informacji o długości okresu obserwacji). W badaniu Kunikowska 2013 oraz Kunikowska 2011 oceniano regresję choroby (RD) przy wykorzystaniu skali RECIST, jednak nie określono jak w tym wypadku definiowana była regresja. Wartość RD po 12 mies. obserwacji wyniosła 29% oraz 20% odpowiednio dla badań Kunikowska 2013 oraz Kunikowska 2010. W 12-miesięcznym okresie obserwacji odsetek zgonów wśród pacjentów stosujących 90Y-DOTATATE w zależności od badania wyniósł od 9% do 16% (Kunikowska 2013, Sowa-Staszczak 2011a, Kunikowska 2011). Ponadto, odpowiedź kliniczną na leczenie schematami 90Y-DOTATATE oceniano w badaniach Ćwikła 2010 oraz Ćwikła 2009. Odsetek pacjentów z SD po 12 mies. wyniósł 16% i 24% odpowiednio dla badań Ćwikła 2010 oraz Ćwikła 2009, z kolei po 24 mies. odsetki te wyniosły odpowiednio 36% i 50%. PD po 12 mies. i 24 mies. obserwacji odnotowano odpowiednio u 20% i 27% pacjentów z badania Ćwikła 2010 oraz 12% i 11% pacjentów z badania Ćwikła 2009. Odpowiedź częściowa po 12 mies. obserwacji wystąpiła u 64% pacjentów zarówno w Badaniu Ćwikła 2010 jak i w badaniu Ćwikła 2009, dla 24 mies. okresu obserwacji wartości te wyniosły odpowiednio 36% i 39%. Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania schematu 90Y-DOTATATE wg. kryteriów WHO zostały przedstawione w 6 badaniach (Kunikowska 2013, Kunikowska 2011, Sowa-Staszczak 2011a, Sowa-Staszczak 2011b, Ćwikła 2010, Hubalewska-Dydejczyk 2008) na populacji polskiej. Toksyczność hematologiczna, rozumiana jako trombocytopenia (PLT↓), leukocytopenia (WBC↓) oraz anemia (Hb↓), stopnia III występowała u 3%-16% pacjentów w zależności od badania. Natomiast toksyczność hematologiczna stopnia IV występowała u niewielkiego odsetka osób (2% w badaniu Ćwikła 2010) bądź nie występowały w ogóle. W zdecydowanej większości przypadków toksyczność hematologiczna miała charakter przemijający. Toksyczność nerkowa związana była ze wzrostem stężenia kreatyniny, toksyczność st. III

wg klasyfikacji WHO występowała u 4-5% (Kunikowska 2013, Kunikowska 2011) natomiast st. IV u 3-4% (Kunikowska 2013, Ćwikła 2010).

#### 177Lu-DOATATE

Schemat 177Lu-DOTATATE podawany był w 6 badaniach włączonych do przeglądu (Kunikowska 2013, Sansovini 2012, Bodei 2011, Ezziddin 2011, van Essen 2010, Kwekkeboom 2008). W przypadku 2 badań (Sansovini 2013, Bodei 2011) mediana OS nie została osiągnięta. W większości badań wartość mediany OS mieściła się w granicach 42,1-51,0 mies. PFS było wyznaczane w 4 badaniach (Kunikowska 2013, Sansovini 2013, Ezziddin 2011, Kwekkeboom 2008). W badaniach Ezziddin 2011 oraz Kwekkeboom 2008 uzyskano zbliżone wartości median PFS odpowiednio 35 mies. i 33 mies. W badaniu Sansovini 2013 w populacji pacjentów otrzymujących wyższą dawkę 177-Lu-DOTATATE mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast w populacji pacjentów otrzymujących niższą dawkę mediana PFS wyniosła 20 mies. (19-32 mies.), z kolei w badaniu Kunikowska 2013 wartość PFS wyniosła 25,2 mies. Wartość TtP wyznaczana była w 3 badaniach (Bodei 2011, van Essen 2010, Kwekkeboom 2008), wartości median wyniosły odpowiednio 36 mies., 27 mies. oraz 40 mies. Odpowiedź radiologiczna na leczenie była oceniana w 6 badaniach (Sansovini 2013, Bodei 2011, Ezziddin 2011, Sward 2010, van Essen 2010, Kwekkeboom 2008) w wykorzystano kryteria oceny RECIST lub SWOG. Odsetek pacjentów z SD ocenianym w skali RECIST wyniósł 50% po 5 mies. obserwacji (Sward 2010) oraz 26% po 24 mies. obserwacji (Bodei 2011). Odsetek pacjentów z SD ocenianym w skali SWOG wyniósł 35% po 3 mies. obserwacji (Kwekkeboom), 30% po 5 mies. obserwacji (van Essen 2010), 52% po 24 mies. obserwacji (Sansovini 2013) oraz 38,1% po 32 mies. (mediana) obserwacji (Ezziddin 2011). Z kolei, odsetek pacjentów z PD ocenianym w skali RECIST wyniósł 13% po 5 mies. obserwacji (Sward 2010) i 18% po 24 mies. obserwacji (Bodei 2011). Natomiast, odsetek pacjentów z SD ocenianym w skali SWOG wyniósł 20% po 3 mies. obserwacji (Kwekkeboom), 45% po 5 mies. obserwacji (van Essen 2010), 19% po 24 mies. obserwacji (Sansovini 2013) oraz 11,9% po 32 mies. (mediana) obserwacji (Ezziddin 2011). Odsetek pacjentów z PR mierzonym w skali RECIST wyniósł 38% po 5 mies. obserwacji (Sward 2010) oraz 27% po 24 mies. (Bodei 2011). Z kolei, pacjenci z PR ocenianym w skali SWOG stanowili 28% po 3 mies. obserwacji (Kwekkeboom 2008), 6% po 5 mies. (van Essen 2010), 21% po 24 mies. (Sansovini 2013) oraz 33,3% po 32 mies. (mediana) obserwacji (Ezziddin 2011). W badaniu Sward 2010 nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie, u któregośkolwiek z pacjentów, natomiast w badaniu Bodei 2011 dla 24-miesięcznego okresu obserwacji odsetek ten wyniósł 2%. Odsetek pacjentów z CR (ang. *complete response*; odpowiedź całkowita) ocenianą wg kryteriów SWOG wyniósł 2% dla 3 mies. obserwacji (Kwekkeboom 2008), 8% dla 24 mies. obserwacji (Sansovini 2013) oraz 4,8% dla 3 mies. (mediana) obserwacji (Ezziddin 2011). Wysoki odsetek pacjentów z PD oraz niski odsetek pacjentów z PR w badaniu van Essen 2010 może mieć związek z włączaniem do badania pacjentów z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu schematem DOTATATE. W skali SWOG oceniana była również odpowiedź minimalna (MR), odsetek pacjentów z MR wyniósł 16% dla 3 mies. obserwacji (Kwekkeboom), 18% dla 5 mies. obserwacji (van Essen 2010) oraz 11,9% dla 32 mies. (mediana) obserwacji (Ezziddin 2011). Odpowiedź kliniczną na leczenie schematem 177Lu-DOTATATE oceniono w badaniu van Essen 2010. Odsetki pacjentów z SD, PD, PR oraz MR po 5 mies. obserwacji wyniosły odpowiednio 24%, 52%, 6% oraz 18%. W ocenie bezpieczeństwa stosowania schematu 177Lu-DOTATATE wykorzystano 6 badań (Sansovini 2013, Gupta 2012, Bodei 2011, Sward 2010, van Essen 2010, Kwekkeboom 2008.) w zależności od badania ocenę przeprowadzano wg. kryteriów WHO bądź NCI CTC AE. Toksyczność hematologiczna stopnia III wg NCI CTC AE występowała u 19-20% (Bodei 2011, Sward 2010) pacjentów, natomiast toksyczność nerkowa stopnia III u 2% pacjentów (Sansovini 2012). Toksyczność hematologiczna stopnia III i IV wg WHO wystąpiła u odpowiednio 12% (van Essen 2010) pacjentów i 4,2% (Gupta 2012) pacjentów. W badaniu Kwekkeboom 2008 toksyczność hematologiczna st. III-IV, scharakteryzowana jako podostra, wystąpiła u 3,6% pacjentów.

#### 90Y-/177Lu-DOTATATE

Schemat 90Y/177Lu-DOTATATE podawany był w 3 badaniach (Kunikowska 2013, Pach 2012, Kunikowska 2011) prowadzonych z udziałem pacjentów z populacji polskiej. W badaniu Kunikowska 2013 wartości mediany OS mieściły się w zakresie od 49,8 mies. do 52,8 mies. Natomiast w badaniu Kunikowska 2011 mediana OS nie została osiągnięta. Wartość PFS została również wyznaczona dla

schematu leczenia 90Y/177Lu-DOATATE w badaniu Kunikowska 2013, mediana PFS mieściła się w zakresie od 24,2 do 28,3 mies. Natomiast, mediana wartości EFS wyznaczona na podstawie badania Kunikowska 2011 wyniosła 29,4 mies. Ocena odpowiedzi radiologicznej w skali RECIST u pacjentów stosujących schemat 90Y/177Lu-DOTATATE została przedstawiona w 3 badaniach (Pach 2012, Kunikowska 2011, Seregni 2010). Odsetek pacjentów z SD po 12 mies. obserwacji wyniósł 42% dla badania Pach 2012 oraz 64% dla badania Kunikowska 2013. Z kolei, po 18 mies. obserwacji SD wyniosło 50% (Pach 2012) a po 24 mies. obserwacji 53% (Kunikowska 2011). Natomiast w badaniu Seregni 2010 odsetek pacjentów z SD wyniósł 27% (mediana czasu obserwacji to 6,6 mies.). Odsetek pacjentów z PD po 12 mies. obserwacji wyniósł 33% w badaniu Pach oraz 16% w badaniu Kunikowska 2011, natomiast po 18 mies. i 24 mies. obserwacji odpowiednio 8,3% (Pach 2012) oraz 21% (Kunikowska 2011). Odpowiedź częściowa oceniana była w badaniu Pach 2012 oraz Seregni 2010, odsetek pacjentów z PR po 12 mies. i 18 mies. obserwacji wyniósł odpowiednio 8,3% i 10% (Pach 2010). Natomiast dla mediany czasu obserwacji 6,6 mies. odsetek pacjentów z PR wyniósł 67% (Seregni 2010). W badaniu Kunikowska 2011 oceniano regresję choroby, po 12 mies. i 24 mies. obserwacji odsetek pacjentów z RD wyniósł odpowiednio 12% i 5%. Po 12 miesiącach obserwacji odnotowano zgon u 17% pacjentów w badaniu Pach 2012 oraz u 21% pacjentów w badaniu Kunikowska 2011. Bezpieczeństwo stosowania schematu 90Y/177Lu-DOTATATE oceniono na podstawie badania Pach 2012 oraz Kunikowska 2011, oceny dokonywano wg kryteriów WHO. Toksyczność hematologiczna st. III i IV wystąpiła jedynie w badaniu Pach 2012. Trombocytopenię III oraz IV stopnia odnotowano u odpowiednio 19% i 6% pacjentów, anemię st. III u 19% oraz leukocytopenię st. III u 6%.

### **Skuteczność praktyczna**

Publikacja Horsch 2013 raportuje wyniki wielośrodkowego, prospektywnego badania przeprowadzonego na terenie Niemiec, do którego włączono objętych rejestracją pacjentów z wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi (N=297), poddanych terapii PRRT (1-8 cykli) z użyciem 90Y oraz 177Lu. Guzy występowały pierwotnie głównie w trzustce (N=117) oraz jelicie cienkim (N=80).

Odsetek pacjentów (n=151), którzy odpowiedzieli na leczenie kształtował się następująco: odpowiedź całkowita – 5%, odpowiedź częściowa – 14%, odpowiedź minimalna – 0,5%.

Odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby wyniósł 48%, a w przypadku progresji choroby odsetek wyniósł 10%.

Średnie przeżycie całkowite wyniosło: od diagnozy - 213 mies. [okres obserwacji (1; 230 mies.)]; od rozpoczęcia PRRT: 87 mies. [okres obserwacji (1; 92 mies.)]. Mediana nie została osiągnięta, a stosowanie innych schematów leczenia przed rozpoczęciem PRRT nie miało wpływu na OS.

Zgon nastąpił u 19/297 pacjentów (6,4%).

Najlepsze wyniki terapii uzyskiwano w podgrupach G1 i G2.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Brak danych.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W ramach niniejszego przeglądu odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje dla zastosowania znakowanych radioizotopowo analogów SST w terapii NET. PRRT rekomendowane jest w leczeniu pacjentów z wysoką ekspresją receptora dla SST, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym. Należy przy tym zauważyć, iż zagraniczne wytyczne odnoszą się do guzów neuroendokrynnych bez względu na lokalizację; polskie stanowiska natomiast jako grupę docelową dla ocenianej terapii wskazują GEP-NET.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania w serwisach internetowych: HAS, NICE, PTAC, CADTH, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania odnoszących się do stosowania znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny w leczeniu guzów neuroendokrynnych.

## **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
**Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości**  
**prof. Michał Myśliwiec**

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-DS-431-18/2013, „Raport w sprawie usunięcia świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie: DOTATATE+90Y w rozpoznaniach ICD-10: C17, C17.2,C17.8, C17.9, C18, C18.1, C20, C25, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80, C74.1, C73; DOTATATE+177Lu w rozpoznaniach ICD-10: C17.9, C18.0, C20, C25.4, C34.9, C74.0, C74.1, C75.9, C80; DOTATATE+90Y/177Lu w rozpoznaniu ICD-10: C17, C20, C26, C73, C74.0, C75”, październik 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.