



**Rekomendacja nr 146/2013**

**z dnia 21 października 2013 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie schematu DOTA-TATE +90Y w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.17, C.17.8, C.17.9, C.18, C.20, C.25, C.25,4, C.34.9, C.74.0, C.75.9, C.80, C.74.1, C.73**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+90Y w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.17, C.17.8, C.17.9, C.18, C.20, C.25, C.25,4, C.34.9, C.74.0, C.75.9, C.80, C.74.1, C.73.

**Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia DOTA-TATE+90Y w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.17, C.17.8, C.17.9, C.18, C.20, C.25, C.25,4, C.34.9, C.74.0, C.75.9, C.80, C.74.1, C.73

Wyniki analizy przeprowadzonej na potrzeby niniejszej rekomendacji wskazują, że w leczeniu nowotworów neuroendokrynych stosowanie znakowanych radioizotopem analogów somatostatyny jest uzasadnione w przypadkach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub w przypadku pierwotnego uogólnienia i braku możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego.

Dostępne doniesienia naukowe wskazują, że schemat leczenia DOTATATE+90Y pozwala na skuteczne kontrolowanie rozwoju choroby przejawiające się wydłużeniem okresu przeżycia całkowitego, wydłużeniem okresu wolnego od progresji i stabilizacją choroby.

Powyższe leczenie powinno być wdrażane jedynie u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym.

Dotychczasowe doświadczenie kliniczne i zalecenia międzynarodowe oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa przemawiają za kontynuacją stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach.



## 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.

AOTM uzyskała zgodę Ministerstwa Zdrowia na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W zakresie oceny farmakoekonomicznej wykorzystane będą dostępne dane epidemiologiczne i dane będące w posiadaniu NFZ.

## Problem zdrowotny

Guzy neuroendokrynne, NET (ang. *neuroendocrine tumos*) są rzadkimi, wolno rosnącymi nowotworami, wywodzącymi się z gruczołów wewnętrznego wydzielania z grup komórek endokrynnych 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 neuroendokrynnych 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

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. Zachorowalność na guzy NET płuc i oskrzeli szacuje się na 1,35/100 tys. osób na rok, co stanowi ok. 1-2% wszystkich nowotworów płuc. Guzy częściej występują w prawym płucu, przy czym prawie 70% zmian znajduje się w oskrzelach głównych. W badaniach epidemiologicznych dotyczących różnych państw europejskich raportowano zachorowalność na poziomie 0,5-2,8/100 tys. osób/rok, zależnie od liczebności próby w badaniu, kraju lub regionie, w którym przeprowadzano badania, a także rodzaju i umiejscowienia guzów NET.

Jak wspomniano powyżej wśród wszystkich guzów neuroendokrynych najczęściej występują nowotwory GEP NET, pochodzące z komórek znajdujących się w trzustce lub przewodzie pokarmowym. Stanowią one około 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego i najczęściej umiejscowione są w jelicie cienkim, odbycie, okrężnicy i trzustce, rzadziej w żołądku i wyrostku robaczkowym.

Obraz kliniczny guzów NET może różnić się znacząco zależnie od typu i stopnia zaawansowania nowotworu, a także od ich czynności hormonalnej. Guzy NET przez bardzo długi okres czasu mogą rozwijać się bezobjawowo lub dawać jedynie objawy niespecyficzne. Trudno zdiagnozować szczególnie guzy nieczynne hormonalnie, które klinicznie manifestują się często dopiero w bardzo zaawansowanym stadium, zazwyczaj kiedy obecne są już przerzuty w wątrobie, co wiąże się ze złymi rokowaniami dla pacjenta. Objawy tych guzów często związane są z masą guza, uciskiem na narządy oraz z obecnością przerzutów. Często są to bóle brzucha, żółtaczka mechaniczna, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego.

W terapii NET stosuje się chirurgiczne i niechirurgiczne metody leczenia. W przypadku GEP NET leczeniem z wyboru jest operacja, której zakres zależy od umiejscowienia i specyfiki (biologii) nowotworu.

W przypadku farmakoterapii hormonalnie czynnych NET stosuje się analogi somatostatyny (SST) - oktreotyd i lanreotyd. IFN- $\alpha$  stosuje się w przypadku podobnych wskazań jak analogi SST, jednak nie używa się go w leczeniu przełomu rakowiaka. Ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi on lek drugiego wyboru, jest też rzadziej stosowany w terapii antyproliferacyjnej w przypadku nowotworów nieczynnych hormonalnie.

Do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST kwalifikują się chorzy z silną ekspresją receptora SST potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym (III klasa intensywności gromadzenia znacznika, a w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie - klasa IV). Chorzy, u których obserwuje się intensywne gromadzenie znacznika we wszystkich ogniskach nowotworowych, których rozmiary są niewielkie, a wychwyty znacznika jednorodny, są dobrymi kandydatami do intensywnego leczenia, którego celem jest zmniejszenie masy guza.

Chemioterapia wykorzystywana jest w leczeniu guzów NET w przypadku nieskuteczności wcześniej omówionych sposobów leczenia, a także w przypadkach licznych przerzutów i guzów o wysokim stopniu proliferacji. Do często stosowanych cytostatyków należą streptozocyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna, cisplatyna i jej pochodne, a także etopozyd. Stosowanie chemioterapii dla guzów z niskim indeksem proliferacji jest mało skuteczne, a wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, dlatego też nie jest zalecane.

Nową opcję terapeutyczną stanowi sunitynib i ewerolimus, stosowane przede wszystkim w leczeniu nieresekcyjnych, przerzutowych guzów PNET o charakterze progresywnym.

Jako leczenie zachowawcze rozważany może być interferon  $\alpha$ , stosowany w celu łagodzenia objawów GEP NET lub leczenia przyczynowego (skuteczność  $\sim 10\%$ ). Preparaty interferonu  $\alpha$  nie są obecnie refundowane w ocenianym wskazaniu.

### Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Wnioskowane świadczenie obejmowało zastosowanie schematu DOTATATE + $^{90}\text{Y}$  wg rozpoznaniu ICD-10 nowotwory zlokalizowane: C17(Jelito cienkie, nieokreślone); C17.2 (Jelito kręte), C17.8 (Zmiana przekraczająca granice jelita cienkiego), C17.9 (Jelito cienkie, nieokreślone), C18 (Okrężnica nieokreślona), C18.1 (Wyrostek robaczkowy), C20 (Nowotwór złośliwy odbytnicy), C25 (Trzustka, nieokreślona), C25.4 (Część wewnątrzwydzielnicza trzustki), C34.9 (Oskrzele lub płuco, nieokreślone), C73 (Nowotwór złośliwy tarczycy), C74.0 (Kora nadnerczy), C74.1 (Rdzeń nadnerczy), C75.9 (Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony), C80 (Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia).

### Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione rekomendacje wskazują, iż podstawową leczenia 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 rozważać 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 streptozotocyna z fluorouracylem i/lub doksorubicyną.

### Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej były ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania schematu 90Y-DOTATATE u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi.

Przeżywalność całkowita (OS) oceniana była w 6 badaniach. 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. 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, 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 wyniosła 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. 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%. 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 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).

### **Skuteczność praktyczna**

Publikacja Horsch 2013 raportuje wyniki wielośrodkowego, prospektywnego badania przeprowadzonego na terenie Niemiec, do którego włączono objętych rejestrem 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.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania schematu 90Y-DOTATATE wg. kryteriów WHO zostały przedstawione w 6 badaniach 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).

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

W chwili obecnej leczenie z zastosowaniem znakowanych radioizotopowo analogów SST finansowane jest w ramach chemioterapii niestandardowej. Realizacja świadczenia musi być poprzedzona pozytywnie zaopiniowanym przez właściwego konsultanta wojewódzkiego wnioskiem świadczeniodawcy, skierowanym do dyrektora oddziału wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia.

Leczenie NET znakowanymi radioizotopowo analogami SST 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

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w opinii eksperta w 2011 r. POLATOM wykonał 350 znakowań (90Y i 177Lu), natomiast w 2013 r. 295, co przekłada się (zakładając 4 cykle leczenia) na odpowiednio 90 i 73 pacjentów rocznie. Zidentyfikowanym źródłem finansowania dla terapii znakowanymi analogami

są realizowane w ramach posiadanego kontraktu na leczenie szpitalne świadczenia z zakresu onkologii, endokrynologii, chirurgii. W latach 2006 – 2009 znaczna liczba pacjentów była leczona w ramach projektów badawczych.

Zgodnie z pismem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2010-2012 r. terapia polegająca na podaniu wyznakowanych izotopowo analogów somatostatyny nie była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej oraz nie była finansowana w ramach indywidualnych zgód poza granicami kraju.

W latach 2010-2012 trzy ośrodki realizowały procedurę podania znakowanych 90Y analogów somatostatyny finansowaną w ramach chemioterapii niestandardowej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

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 neuroendokrynych bez względu na lokalizację; polskie stanowiska natomiast jako grupę docelową dla ocenianej terapii wskazują GEP-NET.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania w serwisach internetowych: National Institute for Health and Care Excellence, Haute Autorité de Santé, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania odnoszących się do stosowania znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny w leczeniu guzów neuroendokrynych

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.08.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-1/DJ/13), w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu lub sposobu finansowania wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, na podstawie art. 31 e ust. 1 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.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 222/2013 z dnia 21 października 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego 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

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 222/2013 z dnia 21 października 2013r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego 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
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego. Nr: AOTM-DS-431-2013. 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, C75.9