



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**^{177}Lu DOTATATE (lutetu oksodotreotyd)
we wskazaniu niejodochwytny
nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73)**

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

nr OT.422.31.2018

Data ukończenia: 22 sierpnia 2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Narodowe Centrum Badań Jądrowych, Ośrodek Radioizotopów POLATOM.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte tajemnicą przedsiębiorcy Narodowe Centrum Badań Jądrowych, Ośrodek Radioizotopów POLATOM.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Narodowe Centrum Badań Jądrowych, Ośrodek Radioizotopów POLATOM.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT	ang. computed tomography; tomografia komputerowa
DTC	ang. Differentiated Thyroid Cancer; zróżnicowany rak tarczycy
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HTCT	ang. Hürthle cell thyroid carcinoma; rak wywodzący się z komórek Hürthle'a
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
MRI	ang. magnetic resonance imaging; obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
R.ż.	Rok życia
SMA	Rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Technologia wnioskowana	12
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	14
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	15
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	16
6.2.1.Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	17
6.3 Wyniki.....	17
7. Bezpieczeństwo stosowania	17
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	18
9. Konkurencyjność cenowa	19
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	21
Rekomendacje finansowe	24
12. Piśmiennictwo	25
13. Załączniki.....	26
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	26
13.2. Diagram selekcji badań	27
13.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu.....	27

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

30.07.2018 r., PLD.46434.3146.2018.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy: ¹⁷⁷Lu DOTATATE, ¹⁷⁷Lu Oxodotreotide, roztwór,
- Wnioskowane wskazanie: niejodochwytny nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73)

W toku prac na zleceniem, w dniu 20.08.2018 r. otrzymano dodatkowe informacje dotyczące szczegółowego rozpoznania, tj. raka pęcherzykowego tarczycy pT3N1Mx; uprzednie leczenie: operacyjne – całkowita tyreoidektomia, jod-131, radioterapia; aktualnie: nawrót choroby, brak ognisk jodochwytnych; zmiany nieoperacyjne, brak możliwości zastosowania radioterapii.

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

Koszt 1 cyklu leczenia ██████████

Koszt 2 cykli leczenia ██████████

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.07.2018 r., znak PLD.46434.3146.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 30.07.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- 177Lu DOTATATE, 177Lu Oxodotreotide, roztwór,

we wskazaniu niejodochwytny nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10:C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W toku prac na zleceniem, w dniu 20.08.2018 r. otrzymano dodatkowe informacje dotyczące szczegółowego rozpoznania, tj. raka pęcherzykowego tarczycy pT3N1Mx; uprzednie leczenie: operacyjne – całkowita tyreoidektomia, jod-131, radioterapia; aktualnie: nawrót choroby, brak ognisk jodochwytnych; zmiany nieoperacyjne, brak możliwości zastosowania radioterapii

Problem zdrowotny

Zróżnicowane raki tarczycy stanowią 90% przypadków - na ogół pierwotnie jodochwytny (rak brodawkowy, rak pęcherzykowy). Rak niezróżnicowany (anaplastyczny) jest zwykle niejodochwytny. Wyróżnia się także raka rdzeniastego z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę. Innym, rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak (najczęściej typu MALT). Szczeklik 2017 wymienia ponadto tzw. mikroak tarczycy (rak brodawkowy ≤1cm bez przerzutów). Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. W Polsce obserwuje się >1700 nowych zachorowań na raka tarczycy rocznie. Najlepiej rokuje rak brodawkowy tarczycy w stadium mikroak, który jest całkowicie uleczalny. W ramach leczenia stosowane jest leczenie operacyjne, leczenie jodem promieniotwórczym (radiojodem; 131I), teleradioterapia oraz leczenie ukierunkowane molekularnie. W rekomendacjach Jarzęb 2018 w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy dodatkowo wskazano na terapię izotopową z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków wybiórczo gromadzących się w komórkach raka, która ma na ogół charakter paliatywny.

Źródło: Szczeklik 2017, Jarzęb 2018

Alternatywne technologie medyczne

Większość wytycznych, oraz ekspert, do którego Agencja zwróciła się z prośbą o wydanie opinii - [REDAKTOWANE], wskazują przede wszystkim na inhibitory kinaz tyrozynowych: sorafenib oraz lenwatynib. NCCN w przypadku lenwatynibu wskazuje go jako opcję preferowaną (w przypadku grupy pacjentów ≥65 r.ż. wykazał przewagę w zakresie OS w stosunku do PLC), jednak ostateczna decyzja terapeutyczna powinna być zindywidualizowana pod kątem konkretnego pacjenta, w oparciu o prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz występowanie chorób współistniejących.

Dodatkowo wskazano na możliwość włączenia pacjenta do badań klinicznych oraz na zastosowanie radioterapii. Jednak, biorąc pod uwagę szczegółowe informacje uzyskane w toku prac od MZ, dotyczące braku możliwości zastosowania radioterapii u pacjenta, którego dotyczy postępowanie, nie będzie ona stanowić komparatora.

Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne oraz opinię eksperta, jako alternatywne technologie w niniejszym raporcie uwzględniono by lenwatynib oraz sorafenib. Jednakże, mając na uwadze art. 47f pkt.7 ust. 4) ustawy o świadczeniach, oraz negatywną rekomendację Prezesa Agencji z 2015 r. (Rekomendacja nr 9/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.) w odniesieniu do objęcia refundacją sorafenibu we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73)” w ramach programu lekowego, uznano, że sorafenib nie będzie stanowić właściwej technologii alternatywnej. Sorafenib jako technologia niefinansowana ze środków publicznych, a dodatkowo, wobec której wydano negatywną decyzję o objęciu refundacją, nie będzie dostępna dla pacjenta w ramach jakiegokolwiek trybu, włączając w to ratunkowy dostęp do technologii lekowych, a jedynie w przypadku samofinansowania przez pacjenta, lub poprzez udział w badaniach klinicznych.

Skuteczność i bezpieczeństwo

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 publikacji dotyczących zastosowania wnioskowanej technologii w leczeniu zróżnicowanych raków tarczycy. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki jedynie z publikacji obejmujących pacjentów z rakiem pęcherzykowym tarczycy (Teunissen 2005, Oliván-Sasot 2017). Pozostałe publikacje dołączono do materiałów.

Wyniki z publikacji Teunissen 2005 (obejmującego 5 pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy (3 pacjentów z rakiem wywodzącym się z komórek Hürthle'a, 1 z rakiem brodawkowym oraz 1 pacjent z pęcherzykowym rakiem tarczycy – 73-letnia kobieta) wykazały zmniejszenie stężenia tyreoglobuliny w surowicy stwierdzono wyłącznie u pacjentów z HCTC. U tych pacjentów odnotowano także częściową remisję, niewielką remisją oraz stabilną chorobę. W przypadku pacjentki pęcherzykowym odnotowano progresję choroby (pacjentka zmarła w ciągu 2 tygodni po zakończeniu leczenia). W publikacji nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa stosowania terapii.

Wyniki z publikacji Oliván-Sasot 2017 (opis przypadku; 69-letnia kobieta ze zdiagnozowanym pęcherzykowym rakiem tarczycy) wykazały zmniejszenie wielkości i intensywności wychwytu zmian w porównaniu ze skanem przeprowadzonym po pierwszym cyklu. Dodatkowo odnotowano spadek poziomu Tg w surowicy. W publikacji nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa stosowania terapii.

Wpływ na budżet płatnika

W złożonym wniosku koszt netto cyklu leczenia określono na [REDAKTOWANO], a całej terapii na [REDAKTOWANO] (2 cykle). We wniosku nie zamieszczono informacji o koszcie brutto. Sumaryczny koszt ¹⁷⁷Lu, DOTATATE oraz usługi znakowania wyniósł [REDAKTOWANO]. Koszt transportu zależy od miejsca dostawy i wynosi [REDAKTOWANO] dla Warszawy oraz od [REDAKTOWANO] dla innych miast ([REDAKTOWANO]). Łączny koszt na cykl wg danych POLATOM wynosi [REDAKTOWANO]. Łączny koszt dwóch cykli leczenia wg danych POLATOM wynosi [REDAKTOWANO] – [REDAKTOWANO].

Koszt 16 tyg. terapii lekiem Lenvima (lenwantynib) w dawce 24 mg dziennie wyniósł 59-72 tys. zł dla leków zamawianych z zagranicy, 84 tys. na podstawie ofert aptek internetowych, 216 tys. na podstawie informacji o kosztach terapii dla pacjentów oraz 241 tys. zł na podstawie cennika podmiotu odpowiedzialnego.

Należy zaznaczyć, że zamówienie leku z zagranicy może się wiązać się z dodatkowymi kosztami nieujętych w nadesłanej ofercie (np. koszty transportu, cła i inne podatki). Ponadto należy mieć na uwadze, że cena katalogowa może różnić się od rzeczywistej ceny ofertowej.

Analitycy AOTMiT nie odnaleźli danych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji pacjentów z nowotworami tarczycy wykazujących ekspresję receptora dla somatostatyny.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 30.07.2018 r., znak PLD.46434.3146.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 30.07.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- ¹⁷⁷Lu DOTATATE, ¹⁷⁷Lu Oxodotreotide, roztwór,

we wskazaniu niejodochwytny nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10:C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uwagi:

W toku prac na zleceniem, w dniu 20.08.2018 r. otrzymano dodatkowe informacje dotyczące szczegółowego rozpoznania, tj. raka pęcherzykowego tarczycy pT3N1Mx; uprzednie leczenie: operacyjne – całkowita tyreoidektomia, jod-131, radioterapia; aktualnie: nawrót choroby, brak ognisk jodochwytnych; zmiany nieoperacyjne, brak możliwości zastosowania radioterapii.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Rak tarczycy

ICD-10 C 73 - Nowotwór złośliwy tarczycy

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

1. z komórek pęcherzykowych tarczycy
 - a. raki zróżnicowane (90% przypadków) - na ogół pierwotnie jodochwytne
 - i. rak brodawkowaty
 - ii. rak pęcherzykowy**
 - b. rak niezróżnicowany (anaplastyczny) - zwykle niejodochwytny
2. z komórek C (okołopęcherzykowatych) wytwarzających kalcytoninę – rak rdzeniasty

Innym, rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak (najczęściej typu MALT). Szczeklik 2017 wymienia ponadto tzw. mikrorak tarczycy (rak brodawkowaty ≤1cm bez przerzutów).

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. W Polsce obserwuje się >1700 nowych zachorowań na raka tarczycy rocznie. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/100 000/rok u mężczyzn. Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40.-50. r.ż.

Częstość raka tarczycy wzrasta w krajach rozwiniętych, a dzięki dobremu rokowaniu w tym nowotworze populacja chorych wymagających leczenia i monitorowania po zakończeniu leczenia jest stosunkowo duża i w Polsce obejmuje ok. 20 000 osób.

Źródło: Szczeklik 2017

Etiologia i patogenez

1) Dostępność jodu w środowisku

Pod względem częstości występowania przewaga raka brodawkowatego nad rakiem pęcherzykowym zmniejsza się na terenach ubogich w jod.

2) Ekspozycja na promieniowanie jonizujące

Jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka tarczycy (raka brodawkowatego), szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie. W praktyce dotyczy to głównie chorych poddanych radioterapii (najczęściej z powodu chłoniaka Hodgkina) (...).

3) Onkogeny

(...) Znacznie mniej wiadomo na temat molekularnego podłoża raka pęcherzykowego tarczycy. Aktywująca mutacja genu RAS może być pierwszym sygnałem predysponującym do rozwoju gruczolaka pęcherzykowego. Onkogen fuzyjny PAX8/PPARγ bywa także związany ze złośliwym fenotypem guza pęcherzykowego tarczycy, a le znajduje się go również w łagodnych gruczolakach pęcherzykowych.

3) Czynniki dziedziczne

Około ¼ przypadków raka rdzeniastego to nowotwory dziedziczne wynikające z aktywującej mutacji zarodkowej genu RET.

Źródło: Szczeklik 2017

Klasyfikacja

Choroba progresyjna raka tarczycy powinna być definiowana przez wzrost zmian wg kryteriów RECIST (kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie) zamiast polegać wyłącznie na wzroście stężenia tyreoglobuliny (marker nowotworowy).

Źródło: Worden 2014, Schlumberger 2014

Diagnostyka

Pooperacyjne badanie histologiczne ostatecznie potwierdza wstępne rozpoznanie raka tarczycy ustalone na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) lub nieoczekiwanie rozpoznania dokonuje się po operacji tarczycy wykonanej z innych przyczyn. Na podstawie badania cytologicznego nie można rozpoznać raka pęcherzykowego i pooperacyjne badanie histologiczne ma znaczenie rozstrzygające.

W przypadkach nieoperacyjnego raka tarczycy można rozpoznać na podstawie biopsji, raki zróżnicowane – dodatkowo po stwierdzeniu jodochwytnych przerzutów odległych w scyntygrafii całego ciała, a raka rdzeniastego – na podstawie bardzo dużego stężenia kalcytoniny w surowicy towarzyszącego rozrostowi guzkowemu tarczycy.

Źródło: Szczeklik 2017

Leczenie i cele leczenia

Leczenie operacyjne:

1. Rak rozpoznany przed operacją (niezależnie od wielkości ogniska nowotworowego): wskazane całkowite pozatarczycowe wycięcie tarczycy, uzupełnione wycięciem węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi, a w razie występowania przerzutów do bocznych węzłów chłonnych szyi – również przedziałów bocznych. Dopuszcza się odstępstwa od zasady całkowitego wycięcia tarczycy w przypadku raków o małym ryzyku wznowy – mniej niż całkowite wycięcie tarczycy w pojedynczym ognisku raka brodawkowego o średnicy ≤ 1 cm ograniczonym do tarczycy (mikroraka); dopuszczalnym postępowaniem chirurgicznym jest wówczas całkowite wycięcie jednego płata tarczycy z cieśnią. Dopuszcza się też możliwość odstąpienia od profilaktycznej operacji wycięcia węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi w przypadku niewielkiego zaawansowania choroby i gdy nie stwierdza się cech zajęcia węzłów chłonnych w przedoperacyjnym badaniu USG oraz w ocenie śródoperacyjnej.

2. Rak rozpoznany po operacji: wskazane wtórne całkowite wycięcie pozostawionej części tarczycy (z wyjątkiem rozpoznania mikroraka), które wykonuje się w ciągu kilku dni po operacji lub dopiero po upływie 2–3 mies. (kiedy zakończy się proces gojenia tkanek); wskazane wycięcie węzłów chłonnych przedziału centralnego szyi, a w razie przerzutów do bocznych węzłów chłonnych szyi – również tego przedziału. W wytycznych ATA (2015) i PTE (2016) dopuszczono mniejszy zakres operacji w przypadku pojedynczego ogniska raka o małym ryzyku wznowy.(...)

Leczenie jodem promieniotwórczym (radiojodem; 131I)

Optymalnie przeprowadza się w ciągu ≤ 3 mies. od wycięcia tarczycy z zastosowaniem rekombinowanej tyreotropiny (rhTSH, podawanej w 2 wstrzyknięciach i.m. w odstępie 24 h) – egzogenna stymulacja TSH, a jeżeli to nie jest możliwe, to w celu uzyskania stężenia TSH w surowicy >30 mIU/l przed podaniem radiojodu przerywa się leczenie L-T4 na 4–6 tyg. (endogenna stymulacja TSH). Przed leczeniem radiojodem należy unikać preparatów zawierających jod oraz wykonywania badań z użyciem jodowego środka cieniującego. Środki ostrożności →rozdz. 9.2. Według zaleceń ATA leczenie radiojodem powinno się ograniczać tylko do przypadków raka o dużym ryzyku wznowy. Również PTE dopuszcza możliwość odstąpienia od rutynowego leczenia izotopowego u chorych z grupy małego ryzyka po operacji radykalnej, jeśli wykazują oni doskonałą odpowiedź na leczenie.

– Rodzaje leczenia w zależności od zaawansowania choroby:

1) uzupełniające – u chorych z rakiem brodawkowym lub pęcherzykowym, po operacji całkowitego wycięcia tarczycy, jeśli nie występują przerzuty odległe. Cele leczenia: zniszczenie minimalnych resztek tarczycy pozostałych po operacji (ablacja tarczycy) oraz zniszczenie nieuchwytnych klinicznie przetrwałych komórek nowotworowych (w łożach tarczycy, węzłach chłonnych i niewidocznych odległych).

2) radykalne – u chorych na zróżnicowane raki tarczycy, po operacji całkowitego wycięcia tarczycy, jeśli występują jodochwytne przerzuty odległe (np. do płuc)

3) paliatywne – w razie nieresekcyjnego guza pierwotnego, nieresekcyjnej wznowy miejscowej lub obecności przerzutów odległych gromadzących jod w stopniu niewystarczającym, by dawka pochłoniętej energii spowodowała ich całkowite zniszczenie. Cele leczenia: zmniejszenie objętości, spowolnienie wzrostu nowotworu i złagodzenie objawów (np. bólu w przerzutach do kości).

Inne metody

- Teleradioterapia ma ograniczone wskazania – stosowana głównie jako leczenie paliatywne w nieresekcyjnym raku tarczycy lub w terapii przerzutów; chemioterapia jest nieskuteczna. W leczeniu przerzutów do kości stosuje się bisfosfoniary lub denosumab.
- Leczenie ukierunkowane molekularnie: w zaawansowanym raku tarczycy po wyczerpaniu możliwości leczenia radiojodem stosuje się (głównie w badaniach klinicznych) inhibitory kinaz tyrozynowych, m.in. sorafenib czy lenwatinib.

Źródło w oparciu o: Szczeklik 2017

Rokowanie

Rokowanie w ramach zróżnicowanych jest wyraźnie lepsze u młodszych chorych, dlatego większość klasyfikacji klinicznych raka wprowadziło granicę wieku.

Najlepiej rokuje rak brodawkowy tarczycy w stadium mikroraka, który jest całkowicie uleczalny. (...) U 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, kiedy rokowanie jest już znacząco gorsze i mimo leczenia tylko połowa chorych przeżywa 10 lat.

W jodochwytnych przerzutach do płuc można osiągnąć całkowitą remisję; jeśli nie wykrywa się ich jeszcze w badaniu radiologicznym (faza rozsiewu), to prawdopodobieństwo wyleczenia sięga 80%. W przerzutach do kości, nawet jodochwytnych, rokowanie jest znacznie gorsze. (...) W raku pęcherzykowym odsetki przeżyć 10-letnich są na ogół o ~10% mniejsze. Nie ma danych potwierdzających wydłużanie życia u chorych leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych, niemniej inhibitory zarejestrowane do leczenia raka tarczycy (sorafenib i lenwatinib) wydłużają znacząco czas do progresji.

Źródło: Szczeklik 2017

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka procedury

Koncepcja terapii izotopowej opiera się na założeniu, że izotopy o krótkim zasięgu promieniowania (np. emitery β lub α) połączone z analogiem somatostatyny powinny dostarczyć dawkę promieniowania wybiórczo do tkanki guza, która wykazuje wysoką ekspresję dla receptorów somatostatyny, wywołując w tym miejscu efekt cytotoksyczny. W optymalnych warunkach ekspresja receptora powinna mieć miejsce jedynie w komórkach docelowych guza. Biorąc jednak pod uwagę fizjologiczną ekspresję SSTR warunek ten nie może być spełniony. Czynnikiem cytotoksycznym w terapii izotopowej jest promieniowanie jonizujące, które poprzez uszkodzenie DNA komórek guza uniemożliwia ich dalszy podział lub wręcz prowadzi do ich śmierci. Działanie cytotoksyczne wywierane jest nie tylko na komórki wykazujące swoisty wychwyty radiofarmaceutyku, ale również na komórki sąsiednie, do których sam radiofarmaceutyk nie był w stanie dotrzeć, ale dociera tam promieniowanie jonizujące, co określa się nazwą *cross-fire effect*. Efekt terapii izotopowej zależy od pochłoniętej przez guz dawki promieniowania, która zwiększa się zarówno wraz z aktywnością radioizotopu zakumulowaną w guzie oraz jego retencją. Dlatego też wybór odpowiedniego radiopeptydu stanowi istotny czynnik wpływający na skuteczność terapii. Szczególnie istotna jest mała degradacja enzymatyczna peptydu, jego stabilne wiązanie z izotopem promieniotwórczym oraz wysokie powinowactwo do receptora na co wpływ mają właściwości peptydu, chelatora oraz izotopu.

Stosowane analogi somatostatyny znakowane radioizotopami to: [90Y-DOTA, Tyr3]octreotide (DOTATOC); [90Y-DOTA, Tyr3] octreotate (DOTATATE); [177Lu-DOTA, Tyr3] octreotate (DOTATATE); [90Y-DOTA, 1-Nal3]octreotide (DOTANOC).

W Polsce, dostępne komercyjnie SSTA mogą zostać poddane znakowaniu za pomocą nuklidów: ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu. Preparaty te są następnie podawane pacjentom w ramach radioterapii. Czas półtrwania nuklidów ⁹⁰Y oraz ¹⁷⁷Lu różni się znacząco, co może wpływać na ich działanie terapeutyczne, gdyż użycie ¹⁷⁷Lu wiąże się z dłuższym czasem dostarczenia określonej dawki promieniowania do guza w porównaniu do ⁹⁰Y. Ośrodkiem przeprowadzającym znakowanie SSTA w Polsce jest Instytut Energii Atomowej POLATOM w Świerku.

W celu zwiększenia powinowactwa do SSTR oraz skuteczności w terapii antynowotworowej zmodyfikowano SSTA: oktreotydy oraz lanreotydy, tworząc Tyr3-oktreotydy (TOC), Tyr3-oktreotate (TATE), a następnie sprzęgano je z radionuklidami ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu lub ¹¹¹In. Dodatkowo, aby zwiększyć stabilność molekuł, kowalencyjnie przyłączano chelator: DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane- -1,4,7,10-tetraacetic acid) lub DTPA (Diethylenetriamine Pentaacetic Acid). Powstały w ten sposób substancje: DOTATOC, DOTATATE, DOTA-lanreotydy sprzęgnięte z ⁹⁰Y lub ¹⁷⁷Lu oraz ¹¹¹In-DTPA- -oktreotydy.

Znakowane radioizotopami SSTA podawane mogą być w różnych dawkach, zależnie od stosowanego nuklidu i decyzji lekarza. Z reguły leczenie przeprowadza się w 4-5 cyklach w odstępach co 6-12 tygodni. Maksymalna aktywność całkowita przy leczeniu analogami znakowanymi ⁹⁰Y wynosi 270-400 mCi, natomiast w przypadku ¹⁷⁷Lu – 800 mCi. Dawka znakowanego analogu obliczona jest dla każdego pacjenta, w przeliczeniu na powierzchnię ciała, z uwzględnieniem masy ciała i wzrostu pacjenta.

Źródło: opracowanie Agencji: AOTM- DS-431-18-2013

Oceniana technologia medyczna składa się z:

1. radioaktywnego lutetu (radionuklidu ¹⁷⁷Lu) połączonego z
2. analogiem somatostatyny (peptydem, w tym przypadku oktreotydem), który wiąże się z receptorami somatostatyny na powierzchni komórek nowotworowych i
3. chelatora łączącego radionuklid z peptydem (w tym przypadku DOTA).

Źródło: na podstawie Cancer Treatments Subcommittee of PTAC Meeting held 25 August 2017 (minutes for web publishing), pkt 5.9, s. 13, <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-cancer-treatments-subcommittee-minutes-2017-08.pdf>

4.2.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie, kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> zlecenie nie zawierało nazwy handlowej, jedynie nazwę „¹⁷⁷Lu DOTATATE” rejestracja EMA: Lutathera 370 MBq/ml w dniu i godzinie kalibracji, fiołka 20,5-25 ml 7,4 GBq w dniu i godzinie infuzji, roztwór do infuzji, 5909991350963 rejestracja URPL: LutaPol 0,925-37 GBq/fiołkę, <u>prekursor radiofarmaceutyku</u> – produkt nie jest przeznaczony do bezpośredniego stosowania u pacjentów, 5909991191641
Kod ATC	<ul style="list-style-type: none"> Lutathera: V10XX04 LutaPol: V10X
Substancja czynna	<ul style="list-style-type: none"> Lutathera: lutetu oksodotretyd (¹⁷⁷Lu) LutaPol: lutetu (¹⁷⁷Lu) chlorek
Wnioskowane wskazanie	nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73)
Dawkowanie wg wniosku	7,4 GBq co 8 tygodni
Droga podania	dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	2 cykle
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lutathera: Lutetu oksodotretyd (¹⁷⁷ Lu) wykazuje duże powinowactwo do podtypu 2. receptorów dla somatostatyny (SST2). Wiąże się z komórkami nowotworowymi, które wykazują nadekspresję receptorów SST2. Lutet ¹⁷⁷ (¹⁷⁷ Lu) jest radionuklidem emitującym promieniowanie β ⁻ o maksymalnym zakresie penetracji w tkankach wynoszącym 2,2 mm (średni zakres penetracji wynosi 0,67 mm), który jest wystarczający do zniszczenia docelowych komórek guza przy ograniczonym działaniu na sąsiednie zdrowe komórki.

Źródło: ChPL Lutatera, ChPL LutaPol, pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl, zlecenie MZ

Dodatkowe uwagi:

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Lutathera, obrazowanie receptorów somatostatyny (za pomocą scyntygrafii lub tomografii pozytonowej [PET]) musi potwierdzić nadekspresję takich receptorów w tkance guza z wychwytem guza co najmniej równym prawidłowemu wychwytem w wątrobie (wskaźnik wychwyty guza ≥ 2).

Źródło: ChPL Lutatera

4.2.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	26.09.2017
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Lutathera jest przeznaczony do leczenia nieoperacyjnych lub z przerzutami, postępujących, dobrze zróżnicowanych (G1 i G2) guzów neuroendokrynnych trzustki i przewodu pokarmowego (ang. <i>gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors</i> , GEP-NETs) z ekspresją receptorów somatostatyny u dorosłych.
Status leku sierocego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7

	<p>dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. <p>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka</p> <p>Przed wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego Lutathera w państwach członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z odnośnymi władzami państwowymi treść i format programu edukacyjnego, w tym nośniki komunikacji, metody rozpowszechniania oraz wszelkie inne aspekty programu.</p> <p>Program edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości pacjentów w zakresie radiotoksyczności w wyniku narażenia związanego z pracą i niezamierzonego narażenia na terapię z użyciem radionuklidów celowanych na receptory peptydowe oraz zapewnienie im informacji dotyczących niezbędnych środków ostrożności, które należy podjąć, aby ograniczyć niepotrzebne narażenie samych pacjentów i osób z ich otoczenia.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Lutathera jest dopuszczony do obrotu, wszyscy pacjenci/opiekunowie, którzy mają otrzymywać produkt leczniczy Lutathera mieli dostęp/otrzymali materiały edukacyjne dla pacjenta obejmujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulotkę dla pacjenta • Przewodnik dla pacjenta <p>Przewodnik dla pacjenta powinien zawierać następujące podstawowe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krótkie wprowadzenie do leczenia i procedury podawania leku • Informacje o środkach ostrożności, które pacjent powinien podjąć przed, podczas i po procedurze podania leku, w szpitalu oraz w domu, w celu ograniczenia niepotrzebnego narażenia na promieniowanie siebie i osób z otoczenia pacjenta. • Informacje o tym, że PRRT może powodować poważne działania niepożądane w trakcie lub po leczeniu oraz, że wszelkie działania niepożądane należy zgłaszać lekarzowi.
--	---

Źródło: ChPL Lutatera, ema.europa.eu

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Ekspert [REDACTED] wskazuje na brak jednoznacznych korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii. W przekazanym stanowisku ekspert wskazuje, że „[l]eczenie 177 Lu DOTATATE, 177 Lu Oxodetretotide nie jest rekomendowane w polskich, amerykańskich lub europejskich rekomendacji dotyczących leczenia raka tarczycy. (...) Dostępne na dzień dzisiejszy dane wskazują, że u części chorych można uzyskać korzystny efekt paliatywny stosując ww. technologię jednak aktualnie dostępne dane są niewystarczające do jej powszechnego rekomendowania”.

Tabela 10. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan			
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		
	Jakieś problemy z chodzeniem	X	X
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		
	Jakieś problemy z samoopieką	X	X
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	X	X
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X	X
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	X	X
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		

Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Dodatkowe uwagi:	Rak tarczycy u większości chorych wykazuje dobre rokowanie. Jednak u części chorych z zaawansowaną, nieresekcyjną chorobą nieuchronnie dochodzi do progresji choroby i zgonu chorego. Rak tarczycy jest u tych chorych główną przyczyną zgonu. Progresja choroby prowadzi również do niezdolności do samodzielnej egzystencji, niezdolności do pracy i obniżenie jakości życia. Skutki te u chorych mogą mieć charakter przewlekły.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań dotyczących produktu leczniczego 177 Lu DOTATATE we wskazaniu: nowotwór tarczycy (ICD10: C73) dokonano przeszukiwania w bazach Pubmed, Embase (Ovid) i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.07.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione

¹ Wg Ustawy o świadczeniach

w rozdziale 13. *Załączniki*. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania

Populacja: rak tarczycy (ICD10: C73) niejodochwytny (w pierwszej kolejności poszukiwano dowodów dotyczących pęcherzykowego raka tarczycy, następnie zróżnicowanego raka tarczycy)

Interwencja: oksodotretyd lutetu

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: jakiegokolwiek punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Typ badań: nie ograniczono (ale: w pierwszej kolejności poszukiwano dowodów o najwyższym stopniu wiarygodności)

Inne: pełnotekstowe publikacje; badania opublikowane w języku polskim, angielskim.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie odnaleźli opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku opracowań pierwotnych odnaleziono publikację stanowiącą serię 5 przypadków (Teunissen 2005), oraz 3 publikacje stanowiące opisy przypadków (Oliván-Sasot 2017, Elboğa 2016, oraz Basu 2014)² (wyników nie opisano szczegółowo w niniejszym raporcie, publikacje dołączono do materiałów). Ponadto, odnaleziono badanie Jois 2014, którego głównym celem była ocena ekspresji receptora somatostatyny w przerzutowym, niejodochwytnym, zróżnicowanym raku tarczycy i określenie możliwości zastosowania terapii ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Do badania włączono 19 pacjentów³, jednak ostatecznie tylko 2 (b.d. dot. typu histologicznego raka tarczycy) zostało poddanych terapii z wykorzystaniem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (po 3 miesiącach obserwacji zaobserwowano znaczny spadek stężenia tyreoglobuliny w surowicy u jednego z pacjentów, natomiast w przypadku drugiego pacjenta wskazano na brak danych z powodu utraty z badania (lost to follow-up; b.d. dotyczących powodu)).

Ogółem, w publikacjach tych wskazano, że u pacjentów z progresywnym przerzutowym (lub nawracającym) zróżnicowanym rakiem tarczycy (ang. DTC, differentiated thyroid carcinoma), którzy nie reagują na leczenie radiojodem lub nie wykazują wychwytu scyntygrafii radiojodem, możliwości leczenia są niewielkie⁴, natomiast wykorzystanie PRRT (celowana terapia radioizotopowa analogami somatostatyny, ang. peptide receptor radionuclide therapy) w tym przypadku może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną.

Dodatkowo, w ChPL produktu leczniczego Lutathera (oksodotretyd lutetu) odnaleziono informację o badaniu I/II fazy Erasmus - jednoośrodkowe, jednoramiennie, otwarte badanie mające na celu ocenę skuteczności produktu leczniczego Lutathera (7 400 MBq podawanego 4 razy co 8 tygodni) u pacjentów z guzami z ekspresją receptorów dla somatostatyny (w tym pacjenci z rakiem tarczycy, ale: rdzeniastym). W ChPL przedstawiono wyniki wyłącznie dla holenderskich pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki i przewodu pokarmowego (GEP) oraz oskrzeli. Jak wskazano w publikacji Brabander 2017, łączna analiza, dla populacji ITT, obejmująca wszystkich pacjentów byłaby niewiarygodna, ze względu na heterogeniczność populacji (heterogeniczność wskazań; pacjenci z różnych krajów, jedynie poddani leczeniu w jednym ośrodku; brak danych z okresu obserwacji poza ośrodkiem badawczym), w związku z czym odstąpiono od przedstawienia wyników w subpopulacjach pacjentów, obejmujących m.in. raka tarczycy.

Podsumowując, w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki z publikacji obejmujących pacjentów z rakiem pęcherzykowym tarczycy (Teunissen 2005, Oliván-Sasot 2017). Pozostałe publikacje dołączono do materiałów.

² Oliván-Sasot 2017 – pacjent z pęcherzykowym rakiem tarczycy; Elboğa 2016 – pacjent z brodawkowatym rakiem tarczycy; Basu 2014 – pacjent z brodawkowatym rakiem tarczycy

³ W oparciu o ocenę wizualną, zmiany wykazujące nadekspresję receptorów SST zostały sklasyfikowane w 4 kategoriach (stopnie I-IV) w porównaniu z prawidłowym wychwytem w wątrobie. U pacjentów z wychwytem III i IV stopnia w zmianach chorobowych (równy lub wyższy niż wychwyty wątrobowy w skanie) zaplanowano podanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Spośród 19 pacjentów poddanych badaniu 12 pacjentów (63%) wykazało ekspresję zmian SST-pozytywnych, wykazując wychwyty w zakresie od stopnia I-IV, a 7 pacjentów (37%) nie wykazało żadnego wychwyty znacznika. W oparciu o kryterium wychwyty znacznika (III-IV st.) i zgody pacjenta, ostatecznie 2 pacjentów poddano leczeniu z wykorzystaniem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

⁴ Jako wcześniejsze leczenie w publikacjach tych wskazywano leczenie chirurgiczne (całkowita tyreoidektomia), u części pacjentów terapię jodem radioaktywnym oraz +/- terapię z wykorzystaniem leków celowanych molekularnie (m.in. sunitynib/ sorafenib/ ewerolimus).

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Teunissen 2005

Do badania Teunissen 2005 włączono 5 pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy (3 pacjentów z rakiem wywodzącym się z komórek Hürthle'a, 1 z rakiem brodawkowatym oraz 1 pacjent z pęcherzykowym rakiem tarczycy – 73-letnia kobieta). U wszystkich pacjentów uzyskano potwierdzenie nadekspresji receptora SST (somatosatyny) w badaniu scyntygraficznym. W przeszłości żaden z pacjentów nie był leczony z wykorzystaniem celowanej radioizotopowej terapii analogami somatostatyny; wszyscy pacjenci byli poddani supresji TSH. U wszystkich pacjentów wykonano uprzednio tyreoidektomię oraz poddano terapii jodem promieniotwórczym. U części pacjentów zastosowano dodatkowo chemioterapię i/lub radioterapię.

Liczba cykli terapii z wykorzystaniem 177Lu-DOTATATE wahała się od 3 do 8; łączna dawka wahała się od 22,4 do 30,1 GBq. Okres leczenia wynosił od 3 do 12 miesięcy.

Wcześniej u pacjentów potwierdzono, że nie reagują na leczenie radiojodem lub nie wykazują wychwytu scyntygrafii radiojodem. U wszystkich pacjentów występowały przerzuty. Odpowiedź guza po terapii monitorowano za pomocą obrazowania CT/ MRI i poziomu Tg (tyreoglobuliny) w surowicy.

Oliván-Sasot 2017

69-letnia kobieta ze zdiagnozowanym pęcherzykowym rakiem tarczycy, po całkowitej tyreoidektomii, terapii jodem promieniotwórczym oraz inhibitorami kinaz (udział w badaniu klinicznym I fazy), po wystąpieniu progresji choroby została poddana terapii z wykorzystaniem 177Lu-DOTATATE (4 cykle terapii) (uzyskano potwierdzenie nadekspresji receptora SST (somatosatyny) w badaniu scyntygraficznym).

6.3 Wyniki

Teunissen 2005

U dwóch pacjentów odnotowano wzrost, a u trzech spadek poziomu TG. Zmniejszenie stężenia tyreoglobuliny w surowicy stwierdzono wyłącznie u pacjentów z HCTC (z rakiem wywodzącym się z komórek Hürthle'a).

Po zastosowaniu ostatniej dawki 177Lu-DOTATATE u 1 pacjenta z HCTC odnotowano SD (stabilna choroba) jako odpowiedź maksymalną. U innego pacjenta z HCTC odnotowano niewielką remisję (zmniejszenie rozmiaru guza między 25% a 50%). U kolejnego pacjenta z HCTC odnotowano PR, tj. częściową remisję (zmniejszenie rozmiaru guza $\geq 50\%$). W przypadku pacjentów z rakiem brodawkowatym i pęcherzykowym odnotowano odpowiednio: chorobę stabilną, SD (pacjent zmarł po 4 latach od rozpoczęcia leczenia 177-Lu DOTATATE) oraz progresję choroby (pacjentka zmarła w ciągu 2 tygodni po zakończeniu leczenia).

Autorzy wskazują, że terapia 177Lu-DOTATATE może być efektywna u pacjentów z postępującym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, którzy nie mają innych opcji terapeutycznych. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z HCTC, którzy nie odnosiliby korzyści z terapii radiojodem i w opinii autorów badania to ci pacjenci stanowią najodpowiedniejszych kandydatów do leczenia 177 Lu-DOTATATE. W publikacji nie przedstawiono wyników dot. bezpieczeństwa stosowania terapii.

Oliván-Sasot 2017

Wyniki obrazowe całego ciała po czwartym cyklu leczenia 177Lu-DOTATATE wykazały zmniejszenie wielkości i intensywności wychwytu zmian w porównaniu ze skanem przeprowadzonym po pierwszym cyklu. Dodatkowo odnotowano spadek poziomu Tg w surowicy. W publikacji nie przedstawiono wyników dot. bezpieczeństwa stosowania terapii.

7. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie produktu leczniczego LutaPol:

W ChPL produktu LutaPol wskazano, że „[e]wentualne działania niepożądane pojawiające się w wyniku dożylnego podania znakowanego lutetem (177 Lu) produktu leczniczego przygotowanego w drodze znakowania produktem leczniczym LutaPol zależą od zastosowanego produktu leczniczego. Stosowne informacje dostępne

są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub ulotce dołączonej do opakowania danego produktu przeznaczonego do znakowania”.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie produktu leczniczego Lutathera:

Całkowity profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lutathera oparto na połączonych danych pochodzących od pacjentów z badań klinicznych (pacjenci z badania III fazy NETTER-1⁵ i holenderscy pacjenci z badania I/II fazy Erasmus⁶) oraz z programu zezwalającego na użycie leku przed jego zarejestrowaniem (ang. *compassionate use*).

Najczęściej występujące działania niepożądane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lutathera obejmowały nudności i wymioty, które występowały na początku infuzji odpowiednio u 58,9% i 45,5% pacjentów. Faktyczny związek występowania nudności i wymiotów z zastosowaniem tego produktu leczniczego jest zaburzona ze względu na działanie wymiotne infuzji roztworu aminokwasów podawanej równocześnie w celu zapewnienia ochrony nerek.

W związku z działaniem toksycznym na szpik kostny produktu leczniczego Lutathera, większość spodziewanych działań niepożądanych dotyczyła działań toksycznych na układ krwiotwórczy: trombocytopenia (25%), limfopenia (22,3%), niedokrwistość (13,4%), pancytopenia (10,2%). Inne często zgłaszane działania niepożądane obejmowały męczliwość (27,7%) i zmniejszenie łaknienia (13,4%)

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

„W wyselekcjonowanej grupie chorych można uzyskać korzystny efekt terapii pod postacią regresji/stabilizacji choroby. Jednocześnie leczenie to jest obciążone ryzykiem powikłań hematologicznych i nefrologicznych co w przyszłości może uniemożliwić zastosowania innych metod leczenia systemowego.

Jednak brak badań III fazy oraz jasno sformułowanych wskazań i czynników prognostycznych w leczeniu tworzy sytuację, w której nie widzę argumentów do jej powszechnego rekomendowania.”

Dodatkowo, w ChPL produktu leczniczego Lutathera wskazano, że o ile lekarz nie uzna, że korzyść kliniczna z leczenia przewyższa ewentualne ryzyko, to nie zaleca się rozpoczynania leczenia w następujących przypadkach:

- Wcześniejsza radioterapia obejmująca zewnętrzne napromienianie wiązką obejmującą ponad 25% szpiku kostnego;
- Ciężka niewydolność krążenia, określona jako stopnia III lub IV wg klasyfikacji NYHA;
- Niewydolność nerek z kliresem kreatyniny < 50 ml/min;
- Zaburzenia czynności hematologicznych z Hb < 4,9 mmol/l (8 g/dL), płytkami < 75 G/l (75 x 10³/mm³) lub liczbą leukocytów < 2 G/L (2 000/mm³) (z wyjątkiem limfopenii);
- Zaburzenia czynności nerek z całkowitą bilirubinemią > 3-krotność górnej granicy normy lub albuminemią < 30 g/l i zmniejszeniem współczynnika protrombinowego < 70%;
- Pacjenci z negatywnymi lub mieszanymi zmianami trzewnymi pod względem obecności receptorów dla somatostatyny (wskaźnik wychwytu guza < 2) zgodnie z wynikami obrazowania w kierunku receptora somatostatyny.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona przez EMA. Poza produktem leczniczym Lutathera niezarejestrowanym we wnioskowanym wskazaniu, brak jest innych produktów gotowych do podania pacjentowi.

⁵ Badanie NETTER-1 dotyczyło pacjentów z rakowiakami jelita środkowego z ekspresją receptorów somatostatyny, w związku z czym nie zostało uwzględnione w niniejszym raporcie;

⁶ Badanie Erasmus, jak wskazano wcześniej, włączało pacjentów z guzami z ekspresją receptorów dla somatostatyny (w tym pacjenci z rakiem tarczycy, ale: rdzeniastym; dodatkowo w badaniu analizowany wyniki włącznie dla pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki i przewodu pokarmowego (GEP) oraz oskrzeli

9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Tabela 3. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia	Koszt brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
2 cykle 7,4 GBq co 8 tyg.	██████████	brak danych

W złożonym wniosku koszt netto cyklu leczenia określono na ██████████ (2 cykle). We wniosku nie zamieszczono informacji o koszcie brutto.

W tabeli poniżej zamieszczono natomiast informacje uzyskane od Narodowego Centrum Badań Jądrowych, Ośrodek Radioizotopów POLATOM.

Tabela 4. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie z informacją POLATOM

Parametr	Koszt netto [zł]	Stawka VAT [%]	Koszt brutto [zł]
Lu-177 – LutaPol, 7,4 GBq	██████████	8%	██████████
DOTATATE	██████████	23%	██████████
Usługa znakowania	██████████	23%	██████████
SUMA	██████████		██████████
Koszt transportu	Koszt netto [zł]	Stawka VAT [%]	Koszt brutto [zł]
Warszawa	████	23%	████
Poznań	██████████	23%	██████████
Kraków	██████████	23%	██████████
Kielce	██████████	23%	██████████
Łączny koszt	Koszt netto [zł]	-	Koszt brutto [zł]
Warszawa	██████████	-	██████████
Poznań	██████████	-	██████████
Kraków	██████████	-	██████████
Kielce	██████████	-	██████████
Łączny koszt 2 cykli leczenia	Koszt netto [zł]	-	Koszt brutto [zł]
Warszawa	██████████	-	██████████
Poznań	██████████	-	██████████
Kraków	██████████	-	██████████
Kielce	██████████	-	██████████

Sumaryczny koszt ¹⁷⁷Lu, DOTATATE oraz usługi znakowania wyniósł ██████████. Koszt transportu zależy od miejsca dostawy i wynosi ██████ dla Warszawy oraz od ██████████ dla innych miast (██████████). Łączny koszt na cykl wg danych POLATOM wynosi ██████████ – ██████████. Łączny koszt dwóch cykli leczenia wg danych POLATOM wynosi ██████████).

W tabelach poniżej zamieszczono informację o koszcie terapii lekiem Lenvima (lenwantynib).

Tabela 5. Oszacowanie kosztów terapii alternatywnej - założenia

Nazwa parametru	Parametr	Źródło
Dawka dzienna [mg]	24	ChPL Lenvima
Długość terapii [dn]	112	zlecenie MZ (2 cykle po 8 tygodni)
Kurs USD/PLN	3,8075	NBP, tabela nr 161/C/NBP/2018 z dnia 2018-08-20 obowiązująca od dnia 2018-08-21

Tabela 6. Oszacowanie kosztów terapii alternatywnej – zestawienie uzyskanych informacji

Cena op. [USD]	Cena tab. [USD]	Liczba tabletek	Dawka [mg]	Źródło
17 724,74	196,94	90	24	drugs.com
15 176,00	505,87	30	24	rxconsult.com
5 913,40	197,11	30	24	blinkhealth.com
17 727,73	196,97	90	24	blinkhealth.com
16 970,00	565,67	30	24	cennik Eisai Inc.
600,00	30,00	20	4	korespondencja RB International
1 100,00	55,00	20	10	korespondencja RB International
672,00	33,60	20	4	korespondencja Landmark Pharma
1 135,00	56,75	20	10	korespondencja Landmark Pharma
27,00	27,00	1	4	korespondencja Care Exim
60,00	60,00	1	10	korespondencja Care Exim
700,00	35,00	20	4	korespondencja New Global Enterprises
1 350,00	67,50	20	10	korespondencja New Global Enterprises

Tabela 7. Oszacowanie kosztów terapii alternatywnej – koszt dwóch cykli leczenia

Koszt terapii 16 tyg. [PLN]	Źródło
59 701,60	RB International
62 686,68	Care Exim
62 729,32	Landmark Pharma
72 494,80	New Global Enterprises
83 983,76	drugs.com
83 997,92	blinkhealth.com
84 057,01	blinkhealth.com
215 721,78	rxconsult.com
241 222,89	cennik Eisai Inc.

Koszt 16 tyg. terapii lekiem Lenvima (lenwantynib) w dawce 24 mg dziennie wyniósł 59-72 tys. zł dla leków zamawianych z zagranicy, 84 tys. na podstawie ofert aptek internetowych, 216 tys. na podstawie informacji o kosztach terapii dla pacjentów oraz 241 tys. zł na podstawie cennika podmiotu odpowiedzialnego.

Należy zaznaczyć, że zamówienie leku z zagranicy może się wiązać się z dodatkowymi kosztami nieujętymi w nadesłanej ofercie (np. koszty transportu, cła i inne podatki). Ponadto należy mieć na uwadze, że cena katalogowa może różnić się od rzeczywistej ceny ofertowej.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W opinii [redacted] „[b]rak jest wiarygodnych danych jaki odsetek chorych z zaawansowanymi, opornymi na jod promieniotwórczy [progresywnymi rakami tarczycy] wykazuje ekspresję receptora dla somatostatyny umożliwiającą leczenia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny. Brak jest zatem możliwości oszacowania liczebności grupy, która mogłaby odnieść korzyść z zastosowanego leczenia”.

Analitycy AOTMiT nie odnaleźli danych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji pacjentów z nowotworami tarczycy wykazujących ekspresję receptora dla somatostatyny.

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

W ramach niniejszego przeglądu odnaleziono najnowsze rekomendacje NCCN z 2018, polskie wytyczne *Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” Aktualizacja na rok 2018*, określone w niniejszym przeglądzie jako Jarzęb 2018, polskie wytyczne PTOK z 2013 r. oraz europejskie ESMO z 2012 r. Należy zauważyć, że na czas wydania rekomendacji ESMO oraz PTOK, wskazywane jako możliwe do zastosowania inhibitory kinaz nie były jeszcze zarejestrowane w leczeniu raka tarczycy.

Większość wytycznych, oraz ekspert, do którego Agencja zwróciła się z prośbą o wydanie opinii - [redacted], wskazują przede wszystkim na inhibitory kinaz tyrozynowych: sorafenib oraz lenwatynib. NCCN w przypadku lenwatynibu wskazuje go jako opcję preferowaną (w przypadku grupy pacjentów ≥ 65 r.ż. wykazał przewagę w zakresie OS w stosunku do PLC), jednak ostateczna decyzja terapeutyczna powinna być zindywidualizowana pod kątem konkretnego pacjenta, w oparciu o prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz występowanie chorób współistniejących.

Dodatkowo wskazano na możliwość włączenia pacjenta do badań klinicznych oraz na zastosowanie radioterapii. Jednak, biorąc pod uwagę szczegółowe informacje uzyskane w toku prac od MZ, dotyczące braku możliwości zastosowania radioterapii u pacjenta, którego dotyczy postępowanie, nie będzie ona stanowić komparatora.

W przypadku technologii wnioskowanej, w opinii eksperta „[d]ostępne na dzień dzisiejszy dane wskazują, że u części chorych można uzyskać korzystny efekt paliatywny stosując w.w. technologię jednak aktualnie dostępne dane są niewystarczające do jej powszechnego rekomendowania i finansowania.”

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCCN 2018	Pacjentom z opornym na leczenie jodem zróżnicowanym rakiem tarczycy albo z progresją choroby zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> ✓ zastosowanie lenwatynibu (preferowane) lub sorafenibu; ✓ udział w badaniach klinicznych; ✓ w przypadku braku odpowiednich dla pacjenta badań klinicznych, do czasu zarejestrowania przez FDA można rozważyć zastosowanie innych dostępnych inhibitorów kinaz;

		<ul style="list-style-type: none"> ✓ w przypadku choroby bezobjawowej o powolnym przebiegu, przy założeniu braku przerzutów do mózgu wskazany jest czynny nadzór (ang. active surveillance) (inhibitory kinaz mogą nie być właściwe dla pacjentów ze stabilną postacią choroby lub o powolnym przebiegu); ✓ w przypadku przerzutów należy rozważyć radioterapię 																	
Polska	Jarzab 2018*	<p>Leczenie farmakologiczne zróżnicowanych raków tarczycy</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ leczenie L-tyroksyną jest hormonalnym leczeniem raków zróżnicowanych tarczycy. SoR: G1; QoE: +++ <ul style="list-style-type: none"> o leczenie hormonalne L-tyroksyną stanowi istotny element leczenia skojarzonego raka tarczycy. SoR: G1; QoE: +++ o celem leczenia L-tyroksyną chorych na raka tarczycy jest: uzupełnienie istniejących niedoborów hormonalnych (leczenie substytucyjne), zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynikającego z faktu, że TSH jest czynnikiem wzrostowym dla komórek raka (leczenie supresyjne obecnie rozważane jest jedynie u chorych wysokiego ryzyka lub u chorych niewykazujących doskonałej odpowiedzi na leczenie). SoR: G1; QoE: +++ ✓ nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w rakach zróżnicowanych. SoR: G1; QoE: + ✓ terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie jest rekomendowana u chorych z zaawansowaną nieresekcyjną chorobą oporną na leczenie jodem promieniotwórczym spełniająca kryteria progresji według RECIST 1.1 (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>) — terapia ta jest zarejestrowana w Unii Europejskiej, ale nie jest finansowana w Polsce. SoR: G1; QoE: +++ <ul style="list-style-type: none"> o jeżeli nie jest możliwe zastosowanie sorafenibu lub lenwatinibu należy dołożyć wszelkich starań, aby chorych leczyć w ramach kontrolowanych badań klinicznych. SoR: G1; QoE: +++ <ul style="list-style-type: none"> – Sorafenib 400 mg dwa razy na dobę SoR: G1; QoE: +++ – Lenvatinib 24 mg raz na dobę. SoR: G1; QoE: +++ o terapia powinna być prowadzona w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w jej prowadzeniu oraz monitorowaniu objawów ubocznych. SoR: G1; QoE: PolCon 62/62 <p>Siła zaleceń i jakość dowodów:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Siła zalecenia SoR (<i>Strength of Recommendation</i>)</th> <th>Interpretacja kliniczna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G1</td> <td>Silna rekomendacja (za lub przeciw); dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych. Stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta.</td> <td>To zalecenie można zastosować bez żadnych wątpliwości. Przyniesie ono korzyść w stosunku do większości chorych i w większości przypadków</td> </tr> <tr> <td>G2</td> <td>Słaba rekomendacja (za lub przeciw); optymalne postępowanie może różnić się w zależności od sytuacji epidemiologicznej lub wyników badań chorego. Stosowanie się do tej rekomendacji pozostawione jest do decyzji lekarza leczącego.</td> <td>Ten stopień zalecenia oznacza, że lekarz leczący musi analizować, czy jego pacjent odniesie korzyść z tego zalecenia. W analizie należy uwzględnić jakość danych, na których zalecenie jest oparte, oraz sytuację chorego. Lekarz leczący winien także właściwie ocenić swoje kompetencje w podejmowaniu decyzji.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jakość danych wspierających zalecenie QoE (<i>Quality of Evidence</i>)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>+++</td> <td>Wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT, <i>Randomized Clinical Trial</i>) lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji</td> </tr> <tr> <td>++</td> <td>Umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM (<i>evidence based medicine</i>) niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski</td> </tr> <tr> <td>+</td> <td>Niska jakość danych, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych</td> </tr> <tr> <td>PolCon</td> <td>Brak bezpośrednich danych, dokumentujących sytuację polską. Stwierdzenie oparte na konsensusie uzyskanym w czasie dyskusji przez Ekspertów polskich (podajemy liczbę Ekspertów, która poparła przedstawione stwierdzenie)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Źródło finansowania:</u> częściowo finansowane przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju. <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono inf. o konflikcie interesów.</p>		Siła zalecenia SoR (<i>Strength of Recommendation</i>)	Interpretacja kliniczna	G1	Silna rekomendacja (za lub przeciw); dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych. Stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta.	To zalecenie można zastosować bez żadnych wątpliwości. Przyniesie ono korzyść w stosunku do większości chorych i w większości przypadków	G2	Słaba rekomendacja (za lub przeciw); optymalne postępowanie może różnić się w zależności od sytuacji epidemiologicznej lub wyników badań chorego. Stosowanie się do tej rekomendacji pozostawione jest do decyzji lekarza leczącego.	Ten stopień zalecenia oznacza, że lekarz leczący musi analizować, czy jego pacjent odniesie korzyść z tego zalecenia. W analizie należy uwzględnić jakość danych, na których zalecenie jest oparte, oraz sytuację chorego. Lekarz leczący winien także właściwie ocenić swoje kompetencje w podejmowaniu decyzji.	+++	Wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT, <i>Randomized Clinical Trial</i>) lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji	++	Umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM (<i>evidence based medicine</i>) niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski	+	Niska jakość danych, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych	PolCon	Brak bezpośrednich danych, dokumentujących sytuację polską. Stwierdzenie oparte na konsensusie uzyskanym w czasie dyskusji przez Ekspertów polskich (podajemy liczbę Ekspertów, która poparła przedstawione stwierdzenie)
	Siła zalecenia SoR (<i>Strength of Recommendation</i>)	Interpretacja kliniczna																	
G1	Silna rekomendacja (za lub przeciw); dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych. Stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta.	To zalecenie można zastosować bez żadnych wątpliwości. Przyniesie ono korzyść w stosunku do większości chorych i w większości przypadków																	
G2	Słaba rekomendacja (za lub przeciw); optymalne postępowanie może różnić się w zależności od sytuacji epidemiologicznej lub wyników badań chorego. Stosowanie się do tej rekomendacji pozostawione jest do decyzji lekarza leczącego.	Ten stopień zalecenia oznacza, że lekarz leczący musi analizować, czy jego pacjent odniesie korzyść z tego zalecenia. W analizie należy uwzględnić jakość danych, na których zalecenie jest oparte, oraz sytuację chorego. Lekarz leczący winien także właściwie ocenić swoje kompetencje w podejmowaniu decyzji.																	
+++	Wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT, <i>Randomized Clinical Trial</i>) lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji																		
++	Umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM (<i>evidence based medicine</i>) niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski																		
+	Niska jakość danych, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych																		
PolCon	Brak bezpośrednich danych, dokumentujących sytuację polską. Stwierdzenie oparte na konsensusie uzyskanym w czasie dyskusji przez Ekspertów polskich (podajemy liczbę Ekspertów, która poparła przedstawione stwierdzenie)																		
	PUO 2013	<p>Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ brak udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii (CTH) w rakach zróżnicowanych i raku rdzeniastym tarczycy — zastosowanie CTH (np. monoterapia doksorubicyną) w stadium uogólnienia i po wyczerpaniu możliwości leczenia izotopowego wiąże się z niewielkim odsetkiem obiektywnych odpowiedzi, a wolny przebieg choroby nie uzasadnia podejmowania toksycznego leczenia; ✓ udział w kontrolowanych badaniach klinicznych dla osób z rozsianą i postępującą chorobą — zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) (w wytycznych wskazano na sorafenib, jako skuteczną terapię w opornych na leczenie jodem DTC, przy czym wskazano, że na czas wydania rekomendacji sorafenib nie był jeszcze zarejestrowany w leczeniu raka tarczycy). ✓ w razie braku możliwości wycięcia i braku jodochwytności oraz w przypadku progresji występującej mimo wcześniejszego leczenia stosuje się RTH. 																	

Europa	ESMO 2012	Leczenie przerzutowego, opornego na leczenie radioaktywnym jodem zróżnicowanego raka tarczycy: ✓ EBRT ✓ brak dowodów na skuteczność chemioterapii (CTH) ✓ włączenie pacjentów do badań klinicznych z zastosowaniem terapii celowanej (inhibitory kinazy tyrozynowej, np. difosforan motesan bu, axitinib, sorafenib, sunitynib, pazopanib),
---------------	------------------	--

*W przygotowaniu Rekomendacji i ich akceptacji wzięły udział następujące Towarzystwa Naukowe: Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Tyreologiczne, Polskie Towarzystwo Patologów, Towarzystwo Chirurgów Polskich, Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej, Polskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Chirurgów Dziecięcych, Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne.

Tabela 9. Opinia eksperta w sprawie technologii alternatywnych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Technologia najskuteczniejsza wśród stosowanych w Polsce
<ul style="list-style-type: none"> Inhibitory kinaz tyrozynowych (Sorafenb, Lenvatynib) – dostęp możliwy w ramach badań klinicznych, RDTL, samofinansowania przez pacjenta; W wyselekcjonowanych przypadkach radioterapia (teleradioterapia/ brachyterapia) 	<ul style="list-style-type: none"> W wyselekcjonowanych przypadkach radioterapia (teleradioterapia/ brachyterapia) 	<ul style="list-style-type: none"> Brak skutecznej metody leczenia w Polsce chorych z wnioskowanym wskazaniem; Inhibitory kinaz tyrozynowych (Sorafenb, Lenvatynib) (ekspert wskazała na udowodnioną, znamiennej statystycznie korzyść z ich stosowania pod postacią wydłużenia czasu do progresji choroby, przy jednoczesnym braku zaobserwowanego wpływu na przedłużenie przeżycia, co jednak wynikało z konstrukcji badania)

Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne oraz opinię eksperta, jako alternatywne technologie w niniejszym raporcie uwzględniono by lenwatynib oraz sorafenib. Jednakże, mając na uwadze art. 47f pkt.7 ust. 4) ustawy o świadczeniach, oraz negatywną rekomendację Prezesa Agencji z 2015 r. (Rekomendacja nr 9/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.) w odniesieniu do objęcia refundacją sorafenibu we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73)” w ramach programu lekowego, uznano, że sorafenib nie będzie stanowić właściwej technologii alternatywnej. Sorafenib jako technologia niefinansowana ze środków publicznych, a dodatkowo, wobec której wydano negatywną decyzję o objęciu refundacją, nie będzie dostępna dla pacjenta w ramach jakiegokolwiek trybu, włączając w to ratunkowy dostęp do technologii lekowych, a jedynie w przypadku samofinansowania przez pacjenta, lub poprzez udział w badaniach klinicznych.

Lenvatynib nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa technologii alternatywnych na podstawie ChPL:

- lenwatynib

Skuteczność kliniczna

Badanie kliniczne SELECT było wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, badaniem kontrolowanym placebo, które zostało przeprowadzone z udziałem 392 pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. (...) Spełniający warunki pacjenci z mierzalną chorobą zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 zostali randomizowani 2:1 do grupy otrzymujących lenwatynib w dawce 24 mg raz na dobę (n=261) lub placebo (n=131). (...) Spośród 392 randomizowanych pacjentów, 76,3% nie przyjmowało uprzednio leczenia skierowanego na VEGF/VEGFR, 49,0% stanowiły kobiety, 49,7% było Europejczykami, a mediana wieku wynosiła 63 lata. W badaniu histologicznym u 66,1% pacjentów potwierdzono diagnozę raka brodawkowatego tarczycy, natomiast u 33,9% pacjentów potwierdzono diagnozę raka pęcherzykowego tarczycy, włączając w to rak z komórkami Hürthla 14,8% oraz z komórkami bez zmian 3,8%. Przerzuty stwierdzono u 99% pacjentów: do płuc u 89,3% pacjentów, węzłów chłonnych u 51,5% pacjentów, kości u 38,8% pacjentów, wątroby u 18,1% pacjentów, opłucnej u 16,3% pacjentów i mózgu u 4,1% pacjentów.

Wyniki:

Statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji zostało wykazane u pacjentów leczonych lenwatynibem, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (p<0,0001) (...). Pozytywny wpływ leczenia na czas przeżycia bez progresji widoczny był we wszystkich podgrupach stworzonych w oparciu o wiek (ponad

lub poniżej 65 lat), płeć, rasę, podtyp histologiczny, region geograficzny oraz w grupach pacjentów, którzy uprzednio otrzymali 0 lub jedną terapię skierowaną na VEGF/VEGFR.

Obiektywny współczynnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita plus odpowiedź częściowa) w niezależnym badaniu radiologicznym był znacząco ($p < 0,0001$) wyższy w grupie pacjentów leczonych lenwatinibem (64,8%), niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (1,5%). U czterech (1,5%) pacjentów leczonych lenwatinibem uzyskano odpowiedź całkowitą, a u 165 pacjentów (63,2%) odpowiedź częściową, podczas kiedy w grupie pacjentów przyjmujących placebo nie uzyskano odpowiedzi całkowitej u żadnego z pacjentów, a u 2 pacjentów (1,5%) obserwowano odpowiedź częściową.

Analiza czasu całkowitego przeżycia była utrudniona przez fakt, że pacjenci w grupie przyjmującej placebo z potwierdzoną progresją choroby mieli możliwość przejścia do grupy leczonej lenwatinibem w badaniu otwartym. Nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy w czasie całkowitego przeżycia w czasie pierwszej analizy skuteczności (HR=0,73; 95%CI: 0,50, 1,07, $p=0,1032$). Mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta ani w grupie leczonej lenwatinibem (mediana= NE (95% CI: 22,0; NE)), ani w grupie pacjentów, którzy przeszli z grupy otrzymującej placebo (mediana= NE (95% CI: 20,3; NE)).

- Należy zauważyć (co również podkreślono w rekomendacjach NCCN 2018), że w publikacji Brose 2017, wskazano, że w analizowanej podgrupie pacjentów, tj. ≥ 65 r.ż., odnotowano IS różnice między badanymi grupami (LEN vs PLC), na korzyść leczonej lenwatinibem HR=0,53 (95% CI: 0,31; 0,91), $p=0,020$.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (wstępowały u $\geq 30\%$ pacjentów) są nadciśnienie (68,6%), biegunka (62,8%), zmniejszony apetyt (51,5%), zmniejszenie masy ciała (49,1%), zmęczenie (45,8%), nudności (44,5%), proteinuria (36,9%), zapalenie jamy ustnej (35,8%), wymioty (34,5%), dysfonia (34,1%), ból głowy (34,1%) i zespół erytrodyzestezji dłoniowo – podeszwowej (32,7%).

Nadciśnienie i proteinuria najczęściej występują we wczesnej fazie leczenia lenwatinibem. (...) Większość działań niepożądanych stopnia 3. do 4. wystąpiło w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, z wyłączeniem biegunki, która występowała w czasie całego leczenia oraz zmniejszenia masy ciała, które miało tendencję do zwiększania się w czasie.

Najważniejszymi poważnymi działaniami niepożądanymi było zaburzenie czynności i niewydolność nerek (2,4%), tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (3,9%), niewydolność serca (0,7%), wewnątrzczaszkowy krwotok z guza (0,7%), zespół odwracalnej tylnej encefalopatii / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (0,2%), niewydolność wątroby (0,2%) oraz tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (epizod mózgowo-naczyniowy (1,1%), przemijający napad niedokrwienności (0,7%) oraz zawał mięśnia sercowego (0,9%)).

U 452 pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym w przypadku wystąpienia działań niepożądanych zmniejszono dawkę lub przerywano leczenie u, odpowiednio, 63,1% i 19,5% pacjentów.

Do działań niepożądanych najczęściej prowadzących do zmniejszenia dawki ($\geq 5\%$ pacjentów) zalicza się nadciśnienie, proteinurię, biegunkę, zmęczenie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo - podeszwowej, zmniejszenie masy ciała oraz zmniejszenie apetytu.

Do działań niepożądanych najczęściej prowadzących do przerwania leczenia lenwatinibem zalicza się proteinurię, astenię, nadciśnienie, epizody mózgowo-naczyniowe, biegunkę oraz zatorowość płucną.

Rekomendacje finansowe

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania w serwisach internetowych: HAS, IQWiG, NICE, PTAC, CADTH, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania 177Lu-DOTATATE w leczeniu raka tarczycy.

12. Piśmiennictwo

Publikacje	
Oliván-Sasot 2017	Oliván-Sasot P. et al. Use of ¹⁷⁷ Lu-dotatate in the treatment of iodine refractory thyroid carcinomas. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2017 Mar - Apr;36(2):116-119. doi: 10.1016/j.rem.2016.08.001. Epub 2016 Oct 25.
Elboğa 2016	Elboğa U. et al. Lu-177 labelled peptide treatment for radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma. BMJ Case Rep. 2016 Mar 8;2016. pii: bcr2015213627. doi: 10.1136/bcr-2015-213627
Basu 2014	Basu S. et al. ^{99m} Tc HYNIC-TOC Imaging and ¹⁷⁷ Lu DOTA-Octreotate Treatment in NonIodine-Concentrating Dedifferentiated Thyroid Carcinoma Metastases An Unusual Alternative Diagnosis; Clinical Nuclear Medicine Volume 39, Number 7, July 2014
Teunissen 2005	Teunissen JJ . et al. Peptide receptor radionuclide therapy for non-radioiodine-avid differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med. 2005 Jan;46 Suppl 1:107S-14S.
Rekomendacje kliniczne	
NCCN 2018	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Thyroid Carcinoma. Version 1.2018 – May 22.2018
Jarżab 2018	Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” Aktualizacja na rok 2018. Endokrynologia Polska Tom/Volume 69; Numer/Number 1/2018 ISSN 0423–104X
PTOK2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. 2013 Redakcja: Krzysztof Herman, Michał Jarżab.
ESMO 2012	Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii110–vii119, 2012 doi:10.1093/annonc/mds230
Inne	
ChPL Lutathera	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lutathera
ChPL LutaPol	Charakterystyka Produktu Leczniczego LutaPol
Raport AOTM-DS-431-18-2013	Raport w sprawie usunięcia świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie <ul style="list-style-type: none"> • 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; Warszawa, 16 październik 2013 r.

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 10.08.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	((((((somatostatin analogs) AND lute*)) OR ((((((Lu-[DOTA,Tyr]octreotate) OR Lutetium Lu 177 Dotatate) OR (DOTATATE) AND (((177lu) OR lute*)))))) OR LUTATHERA) OR "(177lutetium-DOTA(O)Tyr3)octreotate" [Supplementary Concept]))) AND (((("Thyroid Neoplasms"[Mesh]) OR thyroid[Title/Abstract]))	24
#9	Search (((("Thyroid Neoplasms"[Mesh]) OR thyroid[Title/Abstract]))	175971
#8	Search (((((Lu-[DOTA,Tyr]octreotate) OR Lutetium Lu 177 Dotatate) OR (DOTATATE) AND (((177lu) OR lute*)))) OR LUTATHERA) OR "(177lutetium-DOTA(O)Tyr3)octreotate" [Supplementary Concept]	354
#7	Search oxodotreotide	0
#6	Search (somatostatin) AND lute*	211
#5	Search "(177lutetium-DOTA(O)Tyr3)octreotate" [Supplementary Concept]	204
#4	Search LUTATHERA	4
#3	Search (DOTATATE) AND (((177lu) OR lute*))	197
#2	Search Lutetium Lu 177 Dotatate	50
#1	Search Lu-[DOTA,Tyr]octreotate	121

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 10.08.2018 r.)

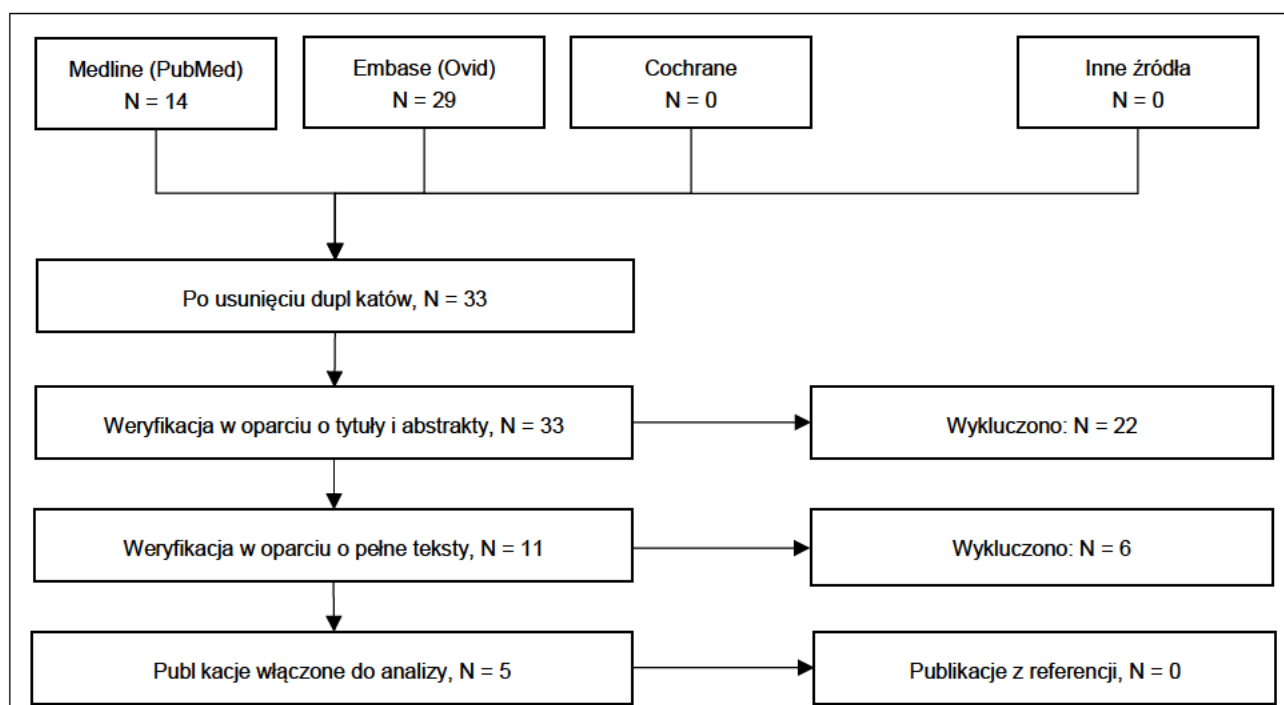
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	DOTATATE.mp. and lutetium 177/	484
#2	Lutetium Lu 177 Dotatate.mp.	2
#3	"(177lutetium-DOTA(O)Tyr3)octreotate".mp.	19
#4	DOTATATE.mp.	1357
#5	(177lu or lute*).mp.	117618
#6	4 and 5	598
#7	1 or 2 or 3 or 6	611
#8	thyroid.ab,kw,ti.	175155
#9	carcinoma.ab,kw,ti.	647933
#10	cancer.ab,kw,ti.	1905691
#11	9 or 10	2267206
#12	8 and 11	57393
#13	7 and 12	29

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 10.08.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Dotatae): ti,ab,kw	67
#2	("lutetium"): ti,ab,kw	87
#3	#1 and #2	38
#4	(somatostatine):ti,ab,kw	1939
#5	(lute*): ti,ab,kw	6581
#6	#4 and #5	52
#7	#6 or #3	66
#8	MeSH descriptor:[Thyroid Neoplasms] explode all trees	543
#9	("thyroid cancer"): ti,ab,kw	710
#10	#8 or #9	1023
#11	#10 and #7	0

13.2. Diagram selekcji badań

Diagram selekcji badań PRISMA



13.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu

Nr	Badanie	Powód wykluczenia
1	Brabander T. et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷ Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. <i>Clin Cancer Res.</i> 2017 Aug 15;23(16):4617-4624. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2743. Epub 2017 Apr 20.	Niewłaściwa populacja (wyniki łączne pacjentów z guzami GEP NET)
2	Budiawan H. et al. Peptide receptor radionuclide therapy of treatment-refractory metastatic thyroid cancer using ⁹⁰ Yttrium and ¹⁷⁷ Lutetium labeled somatostatin analogs: toxicity, response and survival analysis. <i>Am J Nucl Med Mol Imaging</i> 2014;4(1):39-52	Niewłaściwa interwencja (część pacjentów poddana terapii skojarzonej ⁹⁰ Y-DOTATATE +/- ¹⁷⁷ Lu DOTATATE); niewłaściwa populacja (część pacjentów z jodochwytym nowotworem tarczycy) wyniki podane łącznie)
3	Campenni A. et al. Can peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) be useful in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer? <i>Endocrine</i> (2015) 50:516–518 123	Niewłaściwa interwencja (¹⁷⁷ Lu DOTATOC)
4	Czepczyński R. et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Efficacy and Toxicity. <i>Arch. Immunol. Ther. Exp.</i> (2015) 63:147–154	Niewłaściwa interwencja (⁹⁰ Y-DOTATOC)
5	Makis W. et al. Medullary Thyroid Carcinoma (MTC) Treated With ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE PRRT. A Report of Two Cases. <i>Clin Nucl Med</i> 2015;40: 408–412	Niewłaściwa populacja (rak rdzeniasty tarczycy)
6	Matović M. et al Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors: Case series. <i>Arch Oncol</i> 2012;20(3-4):143-8.	Niewłaściwa interwencja, populacja (wyniki łączne dla terapii PRRT oraz pacjentów z guzami NET)
7	Roll W. et al. ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE Therapy in Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Single Center Experience. <i>Clin Nucl Med.</i> 2018 Jul 27. doi: 10.1097/RLU.0000000000002219. [Epub ahead of print]	Brak dostępu do pełnego tekstu